

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE. — N° 72

LES FLEURS
DE
CRATAEGUS OXYACANTHA

ÉTUDE BOTANIQUE, CHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

THÈSE
POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 10 Mai 1916

PAR

Joseph PERSONNE

Né le 3 mars 1892, à Bourg-de-Péage (Drôme),

Pharmacien de 1^{re} classe,

Préparateur de Matière médicale.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

Mai 1916

LES FLEURS
DE
CRATAEGUS OXYACANTHA

ÉTUDE BOTANIQUE, CHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553411_0082

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE. — N° 72

LES FLEURS
DE
CRATAEGUS OXYACANTHA

ÉTUDE BOTANIQUE, CHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

THÈSE
POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 10 Mai 1916

PAR

Joseph PERSONNE

Né le 3 mars 1892, à Bourg-de-Péage (Drôme),

Pharmacien de 1^{re} classe,
Préparateur de Matière médicale.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

Mai 1916



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE, LÉPINE, PIERRET,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER
	ROQUE
	BARD
Cliniques chirurgicales.	TIXIER
	BÉRARD
Clinique obstétricale et Accouchements	FABRE
Clinique ophtalmologique	ROLLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NICOLAS
Clinique des maladies nerveuses et mentales	LÉPINE (J.)
Clinique des maladies des enfants	WEILL
Clinique des maladies des femmes	POLLOSSON (A.)
Physique médicale	CLUZET
Chimie biologique	HUGOUNENQ
Chimie organique et Toxicologie	MOREL
Matière médicale et Botanique	MOREAU
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	GUIART
Anatomie	TESTUT
Anatomie générale et Histologie	RENAUT
Physiologie.	MORAT
Pathologie interne.	COLLET
Pathologie et Thérapeutiques générales	LESIEUR
Anatomie pathologique.	PAVIOT
Médecine opératoire	POLLOSSON (M.)
Médecine expérimentale et comparée	COURMONT (P.)
Médecine légale.	ETIENNE MARTIN
Hygiène	COURMONT (J.)
Thérapeutique	PIC
Pharmacologie	FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM. DOYON
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS
Pathologie externe.	VALLAS
Maladies des voies urinaires	ROCHET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL,	agréé
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Embryologie	LATARJET,	—
Anatomie topographique	PATEL,	—
Botanique	BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale	VILLARD,	—
Clinique infantile	MOURIQUAND,	—
Déontologie et médecine professionnelle	X....,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	LATARJET	MOURIQUAND	FROMENT
COMMANDEUR	BRETIN	ARLOING (F.)	THÉVENOT (Lucien)
NEVEU-LEMAIRE	LERICHE	GUILLEMARD	PIÉRY
LAROYENNE	THÉVENOT (Léon)	POLICARD	COTTE
VORON	TAVERNIER	GARIN	DUROUX
NOGIER	CADE	SAVY	

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. MOREAU, *Président* ; BARRAL, *Assesseur* ;
MM. NOGIER, et BRETIN, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION

Si la plupart des médicaments d'origine végétale ont donné lieu, dans ces dernières années, à de très nombreux travaux dans le but d'établir leur composition chimique, et si, pour un même médicament, on a multiplié les recherches, n'y avait-il pas lieu de s'étonner, en constatant le silence complet fait sur la chimie et la pharmacologie d'une drogue à action thérapeutique bien déterminée et très largement utilisée aujourd'hui dans le traitement de certaines affections cardiaques?

Cette constatation, qu'il était facile de faire à propos des fleurs du *Crataegus oxyacantha*, a été le point de départ de notre thèse.

De nombreuses observations médicales avaient démontré l'action spécifique de ces fleurs, la thérapeutique s'était enrichie d'un médicament cardiaque non toxique, mais aucune analyse chimique n'était venue indiquer à quelles substances on devait attribuer ces effets. On utilisait des préparations galéniques, sans en connaître les caractères et, par suite, sans pouvoir les identifier.

Nous avons pensé que la question possédait un réel intérêt et, sur les conseils de M. le professeur MOREAU, nous avons entrepris d'apporter notre faible contribution personnelle à l'étude chimique et pharmacologique des fleurs de *Crataegus*.

Dès le début de nos recherches, nous avons pu nous rendre compte que le commerce de la droguerie pharmaceutique substitue très fréquemment, aux fleurs de *Crataegus*, assez difficiles à ramasser fraîches et dont le rendement en poids est assez faible, les fleurs plus abondantes du *Prunus spinosa*; que d'autre part, sous le nom de « teinture d'aubépine », on délivre parfois des préparations faites, soit avec des fleurs de *Prunus*, soit avec des fleurs provenant de plantes quelconques. Ces substitutions peuvent ne pas être remarquées par le pharmacien, qui ne fait pas un usage journalier de ces produits. Pour en faciliter la distinction, nous avons donné dans le cours de ce travail, à côté d'une étude botanique complète du *Crataegus*, les principaux caractères du *Prunus spinosa*. Etsi, par un examen même rapide, il est facile d'arriver à caractériser des fleurs, l'identification des préparations galéniques est beaucoup plus délicate. Il faut, en effet, avoir recours à la détermination de certaines constantes et même à quelques réactions chimiques, l'odeur, la saveur, la couleur, ne donnant souvent que des indications peu précises. Nous avons pu trouver des réactions distinctives que nous avons décrites avec les caractères des diverses préparations.

Nous aurions voulu pouvoir présenter une étude plus complète en ce qui concerne l'extraction des

composés organiques. Nous avons dû limiter notre travail en raison de la grande difficulté, dans les circonstances actuelles, de nous procurer des matières premières et de la plus grande difficulté encore de trouver, en assez grande quantité, les principaux dissolvants (alcool, chloroforme, éther) qui nous étaient indispensables.

Abordant un sujet nouveau, notre plan était très simple.

Après avoir résumé dans un historique, en suivant un ordre chronologique, les utilisations thérapeutiques de l'Aubépine aux différentes époques, et les rares travaux scientifiques que nous avons pu trouver sur cette plante, travaux qui ont uniquement rapport à l'écorce de tige, aux feuilles et aux bourgeons, nous avons divisé notre étude en trois parties :

La première partie comprend l'étude botanique des fleurs de *Crataegus*, le résumé des principaux caractères des fleurs de *Prunus spinosa*, et une description rapide des formes sous lesquelles ces produits sont livrés au pharmacien par le commerce, ce qui constitue une étude de matière médicale.

La deuxième partie a été réservée à la composition chimique des fleurs de *Crataegus*.

Dans la troisième partie, nous avons étudié les différentes préparations galéniques faites avec ces fleurs. Nous avons aussi donné les principaux caractères des préparations de *Prunus spinosa*.

Les résultats obtenus nous ont servi de terme de comparaison avec un certain nombre de préparations commerciales.

Nous avons achevé ce travail par des déterminations toxicologiques.

Nous sommes heureux que l'usage nous permette d'adresser ici à notre maître M. le professeur MOREAU, l'expression de nos sentiments de profonde gratitude et de respectueux dévouement. Nous conserverons un souvenir ineffaçable des cinq années passées à son laboratoire, où il nous fit l'insigne honneur de nous confier les fonctions de préparateur. C'est à lui que nous devons l'idée de cette thèse. Il a bien voulu accepter la présidence de notre jury. Ses conseils autorisés et ses encouragements de tous les instants nous ont permis de mener à bien cette étude. Nous le remercions bien sincèrement de l'enseignement précieux qu'il nous a donné. Pour les nombreux témoignage d'affection qu'il ne cessa de nous prodiguer, pour la grande bonté dont il fit toujours preuve à notre égard, qu'il veuille bien recevoir ici l'hommage de notre attachement et de notre reconnaissance.

Nous avons toujours trouvé, auprès de M. le professeur agrégé BRETIN, l'accueil le plus sympathique et le plus bienveillant. Le précieux concours de ses conseils éclairés, ses nombreux encouragements, ont contribué, pour une large part, au succès de nos recherches. Nous n'oublierons jamais toutes les marques de sympathie qu'il nous témoigna pendant les cinq années passées près de lui. Qu'il veuille bien agréer l'expression de notre respectueuse gratitude pour l'honneur qu'il nous fit en acceptant de faire partie de notre jury.

Nous adressons nos sincères remerciements à M. le professeur agrégé BARRAL, qui a toujours été pour nous

d'une extrême bienveillance et qui a bien voulu faire partie de notre jury.

Enfin, que M. le professeur agrégé NOGIER veuille croire à notre bien vive reconnaissance pour l'honneur qu'il nous fit en acceptant d'être un de nos juges.

LES FLEURS

DE

CRATAEGUS OXYACANTHA

ÉTUDE BOTANIQUE, CHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

HISTORIQUE

L'Aubépine ne semble pas, d'après les rares documents que nous possédons, avoir joué dès les temps les plus reculés un rôle bien important dans l'art de guérir. Et cependant cet arbuste, vieux comme le monde, a reçu aux différentes époques des utilisations variées. Aux temps préhistoriques, les premiers hommes, attirés probablement par le parfum suave qu'exhalent ses fleurs et plus encore par la forme et la couleur éclatante de ses fruits, ont utilisé ces derniers comme matière alimentaire. On a, en effet, pu retrouver, dans les habitations des cités lacustres, des amas de leurs noyaux.

En remontant le cours des âges, nous retrouvons,

avec les Grecs, un emploi vraiment inattendu et difficile à expliquer. Chez eux, l'Aubépine présidait aux mariages, et les flambeaux destinés à éclairer les nouveaux mariés dans la chambre nuptiale devaient être faits en bois d'Aubépine.

Beaucoup plus tard, au lendemain du massacre de la Saint-Barthélemy, le 25 août 1572, la superstition attribua, à la floraison subite d'un pied d'Aubépine dans le cimetière des Saints-Innocents, une foule de causes ayant rapport à l'événement de l'époque.

Il n'y a pas longtemps encore, les paysans de certaines régions de la France étaient convaincus que l'Aubépine gémissait pendant la nuit du Vendredi-Saint et que l'odeur de ses fleurs hâtait la putréfaction du poisson.

Boerhaave, le premier, préconisa l'emploi de cette plante, et, en particulier, des baies, comme médicament qu'il recommande « dans les maladies de la fibre débile et relâchée » *in curatione morborum fibrae debilis et laxae*.

Dans son *Dictionnaire des Drogues simples*, Nicolas Lemery, en 1698, indique que le bois et les fruits de l'Aubépine sont astringents et propres pour arrêter les pertes de sang.

Un document provenant du *Galenî Hortuus gallicus* de 1695, et reproduit en 1894, par le D^r Bonneyoy de Chars, nous donne l'appréciation suivante :

« A un mouvement exagéré du sang dans les vaisseaux, déterminant une impulsion trop grande de ce sang dans les vaisseaux qui le reçoivent, on opposera comme traitement une émission sanguine, quant aux

causes de distension, elles seront diminuée, par la Per-venche, par l'Aubépine, par l'Alchémille¹. »

C'est à 1841 qu'il faut remonter pour retrouver les premiers travaux scientifiques, qui furent faits non sur les fleurs, mais sur l'écorce des tiges du *Crataegus oxyacantha*. Leroy, ayant remarqué que cette écorce possédait une saveur franchement amère, put en extraire un principe cristallisé non azoté, ne pouvant pas être classé dans le groupe des alcaloïdes, mais possédant des propriétés fébrifuges évidentes. Voici résumée la méthode que suivit cet auteur. Cette méthode est d'ailleurs celle employée par Nées pour l'extraction de la salicine :

On ajoute, à un décocté obtenu avec 500 grammes d'écorces fraîches, provenant de jeunes branches de *Crataegus*, une quantité suffisante d'hydrate de chaux pour précipiter tout le tannin. On évapore la liqueur jusqu'à consistance sirupeuse. On ajoute de l'alcool pour précipiter la gomme, on filtre et on concentre de nouveau pour faire cristalliser. On obtient ainsi une faible quantité de cristaux très amers, inaltérables à l'air, très solubles dans l'eau, peu dans l'alcool faible, insolubles dans l'éther, ne se combinant ni aux bases, ni aux acides.

Ce corps reçut le nom de Cratégine.

La même année, par un procédé un peu différent, Leroy put extraire, de l'écorce de *Crataegus*, un principe non azoté, cristallisé en longues aiguilles soyeuses,

¹ Nimio motui sanguinis, unde fit major vis pulsi sanguinis in vasa recipientia, curatio absolvitur missu sanguinis : distentes autem causas temperant Vinca, Spina alba, Alchemilla.

pouvant se différencier de la Cratégine par une plus faible amertume, ainsi que par une solubilité moindre dans l'eau et dans l'alcool faible.

C'est probablement à cette substance que Leroy donna plus tard le nom d'Oxyacanthine, bien que ce nom désignât déjà un alcaloïde très nettement défini, répondant à la formule $C^{32}H^{46}N^2O^{11}$ et retiré de la racine d'Epine-Vinette, où il accompagne la Berberine. La véritable Oxyacanthine a des propriétés physiques et chimiques très différentes de celles du produit découvert par Leroy.

Deux auteurs, après Leroy, firent des travaux sur l'Aubépine, mais uniquement dans un but scientifique. Les renseignements qu'ils publièrent ne possèdent aucun intérêt au double point de vue pharmaceutique et thérapeutique. Nous ne les signalons qu'à titre documentaire.

En 1875, Radlkofer signala, dans certaines cellules épidermiques des feuilles de *Crataegus*, la présence de mucilage rentrant dans le groupe des mucilages pectosiques. Ce mucilage fut d'ailleurs retrouvé plus tard dans les feuilles d'un grand nombre de Rosacées.

En 1889, Wehmer s'occupa de la localisation et de la formation de l'oxalate de chaux dans les bourgeons du *Crataegus oxyacantha*. Il montra que la quantité d'oxalate de chaux, que l'on retrouve dans ces bourgeons, n'est pas la même aux différentes époques de l'année. Il se produit une évolution lente et facile à observer. C'est ainsi qu'au mois d'octobre, l'oxalate de chaux remplit la moelle et l'écorce des bourgeons; sa quantité continue à s'accroître jusqu'au début de l'hiver où sa formation cesse. En avril, la proportion

est sensiblement la même qu'en décembre. Mais, vers la fin d'avril, du nouvel oxalate commence à apparaître dans les feuilles des bourgeons. Sa formation augmente progressivement, pendant tout l'été et l'automne suivants, pour ne s'arrêter qu'au début de l'hiver.

C'est en 1901, que les fleurs d'Aubépine prennent place dans la thérapeutique moderne et sont utilisées dans le traitement des affections cardiaques.

A cette époque, le Dr Jennings, en Angleterre, emploie l'alcoolature de fleurs et même la teinture de semences. Il montre que ce médicament exerce sur le cœur une action tonique des plus manifestes. Dans une cinquantaine de cas de lésions cardiaques non compensées, qu'il a traité par l'usage plus ou moins prolongé de l'Aubépine, il a obtenu une amélioration notable se traduisant, par la diminution de fréquence du pouls, qui en même temps augmentait d'énergie, et par la disparition des œdèmes.

En France, le Dr Huchard écrivait dans le *Journal des Praticiens* du 3 janvier 1903 : « Ayant lu quelque part que les fleurs d'Aubépine, en infusion ou en teinture, peuvent être utilisées dans la thérapeutique cardiaque, j'ai pu vérifier le fait et arriver à cette conclusion qu'à la dose de X gouttes, trois à cinq fois par jour, la teinture de *Crataegus oxyacantha* tonifie le cœur, dans une faible mesure sans doute, mais d'une façon certaine, à la condition que le médicament soit continué pendant des semaines et même des mois ; car j'ai à peine besoin de dire que son action toxique est nulle. Le *Crataegus oxyacantha* est indiqué dans tous les troubles fonctionnels du cœur et dans les maladies organiques de

cet organe ; il contribue à maintenir l'action cardio-tonique obtenu par quelques doses de Digitale. »

On peut considérer aujourd'hui les fleurs d'Aubépine, comme un médicament cardiaque d'une réelle valeur, sans grande toxicité et dont peuvent faire un usage prolongé les malades, chez qui la fonction rénale n'est pas normale, sans crainte d'accumulation dans l'organisme. C'est un tonique du cœur en même temps qu'un hypotenseur, abaissant la pression artérielle en exerçant une action modératrice sur les vaisseaux. Il peut, soit se substituer complètement à la Digitale, soit continuer utilement l'action de ce médicament. Dans la *Thérapeutique usuelle du Praticien*, le professeur A. Robin donne le conseil suivant : « Avant d'en arriver à la Digitale, qui est le remède héroïque, on peut tenter l'emploi des petits toniques cardiaques, tels que la teinture de *Crataegus*. »

C'est aussi un sédatif du système nerveux, produisant des effets antispasmodiques très nets sur les nerfs des vaisseaux sanguins.

Récemment, on a combiné les préparations à base de *Crataegus*, avec la thiosinamine (allyl-thiourée), dans le traitement de l'artério-sclérose et des aortites.

Nous devons signaler encore l'usage très fréquent que font, des fleurs d'Aubépine, en médecine populaire, les habitants de certaines régions du Midi de la France. Pour eux, l'infusion de « fleurs de Buisson », constitue un remède souverain dans toutes les affections *a frigore*. Certains la considèrent même comme un spécifique des maladies de la gorge et en particulier de l'angine simple.

PREMIÈRE PARTIE

LE *CRATAEGUS OXYCANTHA* AU POINT DE VUE BOTANIQUE ET MATIÈRE MÉDICALE

I^o ÉTUDE BOTANIQUE

Dans l'immense famille des Rosacées, la tribu des Pomées ou Pirées forme un groupe très homogène, caractérisé en particulier par son ovaire infère réceptaculaire, les carpelles étant largement concrescents avec le réceptacle concave.

C'est dans cette tribu des Pomées que le « *Genera Plantarum* de Bentham et Hooker » a naturellement placé le genre *Crataegus*.

Le genre *Crataegus*, mot dérivé du grec *cratos*, qui signifie résistant, faisant ainsi allusion aux qualités de son bois, renferme une trentaine d'espèces, presque toutes propres à l'hémisphère boréal de l'Europe, de l'Asie et de l'Amérique, à l'exception d'une seule qui habite les Andes de Colombie. Les espèces européennes se réduisent à sept principales : *Crataegus orientalis*, *pentagyna*, *nigra*, *azarolus*, *oxyacantha*, *monogyna*, *pyracantha*, auxquelles certains auteurs ont ajouté un

assez grand nombre de variétés, qu'ils ont même considéré comme des espèces distinctes.

Nous nous sommes uniquement appliqué à l'étude du *Crataegus oxyacantha*.

Le *Crataegus oxyacantha*, en français Aubépine, a reçu un certain nombre de noms vulgaires. C'est ainsi qu'on l'a appelé : Acimier, Anotes, Aubépin, Aubresin, Bois de mai, Ebaupin, Epine blanche, Epine fleurie, Epimère, Noble Épine, Senellier.

C'est un bel arbrisseau, plus ou moins élevé, très rameux, formant un buisson touffu, hérissé de nombreuses épines, utilisé pour la confection de haies impénétrables. Quand il croît librement, il prend quelquefois le port et la taille d'un petit arbre. Ses feuilles sont glabres sur les deux faces, vertes et luisantes en dessus, plus pâles en dessous, obovales ou oblongues, cunéiformes à la base, pennatifides ou pennatipartites à trois ou sept incisions dentées au sommet, avec des stipules foliacées semi-ovales, dentées, quelquefois entières. Elles apparaissent avant les fleurs. Les inflorescences sont des corymbes à pédoncules tantôt glabres, tantôt velus.

Les fleurs sont complètes, hermaphrodites, dialypétales, inférovariées, régulières. Le calice est pentamère. Il est formé de cinq petits sépales libres, en préfloraison imbriquée quinconciale. La corolle est pentamère rosacée à courts onglets. Les pétales sont disposés en préfloraison imbriquée. L'androcée méristémone est formé d'une vingtaine d'étamines environ, à filets courbes et à anthères biloculaires introrsés birimeuses. Le gynécée comprend un ou deux carpelles,

concrestants avec le réceptacle concave, pour former l'ovaire infère uniloculaire ou biloculaire surmonté de un ou deux styles. Chaque carpelle contient deux ovules anatropes, ordinairement il n'y a qu'un seul ovule fertile par loge.

Le fruit est une drupe globuleuse, ovoïde, d'un rouge plus ou moins foncé. Elle est douce, d'une saveur fade légèrement sucrée à maturité. Elle est surmontée des restes du calice et de l'androcée, et pendant un temps plus ou moins long des restes des styles. A l'intérieur se trouvent un ou deux noyaux osseux ordinairement monospermes. Ces noyaux, placés dans des conditions de milieu les plus favorables, attendent dix-huit mois avant d'entrer en germination. La graine est dite verte, elle n'est pas encore mûre quand la maturation du fruit est achevée. Les fruits arrivent à maturité aux mois de septembre ou d'octobre. Ils demeurent tout l'hiver sur la plante et ne tombent qu'au commencement du printemps.

En raison des variations que l'on peut rencontrer dans le nombre des carpelles, certains auteurs ont distingué, dans l'espèce *Crataegus oxyacantha*, deux variétés, considérées même par quelques-uns d'entre eux, comme deux espèces distinctes, auxquelles on a donné les noms de *Crataegus monogyna* et *Crataegus oxyacanthoides*.

Le *Crataegus monogyna* a des feuilles vert clair, largement ovales en coin à la base, dentées au sommet, pennatifidées à trois ou sept lobes profonds, écartés, entiers, dentés ou sublobés, à nervures inférieures courbées en dehors. Les jeunes rameaux sont souvent

pubescents. Le calice a des dents lancéolées ou triangulaires. Le gynécée est formé d'un seul carpelle. Le fruit est petit, du volume d'un pois. Il ne renferme qu'un seul noyau, sa saveur est très fade. Les fleurs ont une odeur agréable. Cet arbuste se retrouve dans toutes les régions de la France.

Le *Crataegus oxyacanthoides* a des feuilles vert foncé et luisantes, obovales en coin, dentées presque dès la base avec trois ou cinq lobes peu profonds, connivents, incisés et dentés, avec des nervures secondaires toutes courbées en dedans. Les jeunes rameaux sont souvent glabres. Le calice a des dents triangulaires. Le gynécée est composé de deux ou trois carpelles. Le fruit est petit, du volume d'un gros pois. Il renferme deux noyaux, rarement trois. Sa saveur est fade. Les fleurs ont une odeur peu agréable, même nauséabonde. Cet arbuste croît surtout dans le Nord de la France ; on le retrouve rarement dans le Midi et le Centre.

Il est à remarquer que ces deux variétés de *Crataegus* diffèrent surtout par les caractères végétatifs, sans que le nombre des carpelles soit absolu. Nous avons d'ailleurs pu retrouver, dans une plante de *Monogyna*, parmi des centaines de fruits à un style et par suite à un noyau, quelques rares fruits à deux noyaux.

Pour rendre plus facile la distinction entre ces deux variétés, nous avons résumé, en les mettant en opposition, leurs principaux caractères :

	Variété <i>Monogyna</i>	Variété <i>Oxyacanthoides</i>
Habitat.	Toute la France.	Surtout dans le Nord.
Jeunes rameaux	Pubescents.	Glabres.
Feuilles.	Vert clair, dentées au sommet.	Vert foncé et luisantes, dentées dès la base.
Fleur.	Odeur agréable. Floraison au milieu mai.	Odeur nauséabonde. Floraison au début de mai.
Calyce.	Avec des dents lancéolées.	Avec des dents triangulaires.
Gynécée.	1 seul style.	2 ou 3 styles.
Fruit.	1 seul noyau.	2 ou 3 noyaux.

En raison des différences très nettes que nous venons d'établir entre ces deux *Crataegus*, nous les considérerons, non comme deux variétés, mais bien comme deux espèces distinctes.

Les échantillons commerciaux, que nous avons utilisés dans nos recherches, étaient presque exclusivement constitués par des fleurs de *Crataegus monogyna*. Nous avons cependant continué de leur attribuer l'appellation habituelle de *Crataegus oxyacantha*.

2° PRINCIPAUX CARACTÈRES DU *PRUNUS SPINOSA*

C'est toujours à la famille des Rosacées, mais à une tribu différente, la tribu des Prunées, qu'appartient

le genre *Prunus*, dont une des principales espèces est le *Prunus spinosa*.

La tribu des Prunées se différencie de celle des Pirées, tout d'abord par la forme du réceptacle floral, qui, au lieu d'être simplement concave est devenu cupuliforme ou tubuleux, et aussi par la disparition de la conorescence des carpelles avec ce réceptacle, qui tombe après la fécondation.

Le *Prunus spinosa*, appelé aussi Prunellier, Epine noire, est un arbrisseau épineux, atteignant de 2 à 4 mètres de hauteur. Ses feuilles sont elliptiques, dentées, pubescentes, puis glabres et apparaissent après les fleurs.

Les fleurs sont complètes, hermaphrodites, dialypétales, inférovariées, régulières et solitaires. Le calice est pentamère ainsi que la corolle. Les pétales sont disposés en préfloraison imbriquée. L'androcée mérisémoné est formé d'une vingtaine d'étamines.

Le gynécée n'a qu'un seul carpelle « non conorescent avec le réceptacle floral » et possède un style subterminal. A l'intérieur de ce carpelle se trouvent deux ovules pendants, anatropes.

Le fruit est une drupe, de coloration noire, à un seul noyau osseux, lisse et arrondi. Sa chair est verdâtre. Il est comestible, lorsqu'il est blet, mais a une saveur un peu âpre.

3° MATIÈRE MÉDICALE

Le *Crataegus oxyacantha* fournit à la matière médicale trois sortes de produits :

1° Des fruits, utilisés comme antidiarrhéiques, et

qui peuvent aussi, par fermentation, donner une boisson alcoolique.

2° Une écorce possédant des propriétés fébrifuges, et dont nous avons déjà signalé les principes actifs que l'on a pu en extraire : la Cratégine et l'Oxyacanthine. Ces deux produits sont très rarement utilisés aujourd'hui en thérapeutique.

3° Des fleurs.

Sous le nom de « fleur d'Aubépine » le commerce livre, soit un mélange de fleurs et de feuilles en assez grande quantité, constituant une sorte commerciale inférieure ne devant pas servir à la fabrication des préparations galéniques, soit uniquement des fleurs accompagnées de très rares feuilles.

La récolte se fait au début de la floraison. Les fleurs sont séchées au soleil et conservées dans un lieu sec.

Le produit que l'on obtient est formé, non de fleurs isolées, mais d'un ensemble d'inflorescences portant un nombre variable de fleurs, de dix à quinze environ.

Ces fleurs sont petites, de coloration blanc légèrement jaunâtre lorsqu'elles sont récentes, et prennent une teinte jaune rougeâtre lorsqu'elles sont anciennes. Quelques-unes sont épanouies, d'autres sont encore en bouton. En examinant à la loupe les fleurs épanouies, on peut retrouver tous les caractères botaniques que nous avons indiqué.

Chaque fleur est portée par un pédicelle court. Le pédoncule, sur lequel viennent s'insérer tous les pédicelles, a des longueurs variables. Souvent ce pédoncule est prolongé par une portion de tige. L'ensemble atteint des dimensions variant de 2 à 6 centimètres.

A l'odorat, on perçoit une odeur agréable, *sui generis*, très facile à reconnaître sur des échantillons récents, mais disparaissant presque complètement avec le temps.

La principale falsification, qui souvent devient une substitution totale, est fournie, comme nous l'avons déjà dit, par les fleurs du *Prunus spinosa*.

Ces fleurs sont vendues, soit sous le nom de fleurs d'Aubépine, soit sous celui de fleurs de Prunellier, qui constitue leur véritable appellation.

Ce ne sont plus des inflorescences, mais des *fleurs isolées* qui, en dehors de leurs caractères botaniques bien typiques, peuvent se différencier des fleurs de *Crataegus*, par leurs dimensions plus petites, leur coloration jaune plus foncée, leurs pédicelles plus courts. Elles sont souvent brisées, et ont un aspect et un toucher presque pulvérulents. Elles ne sont accompagnées d'aucune feuille, mais de très nombreuses épines, ayant de 1 à 2 centimètres de longueur, et de quelques rares débris de tiges. Enfin, elles dégagent une odeur rappelant assez celle du miel.

DEUXIÈME PARTIE

COMPOSITION CHIMIQUE DES FLEURS DE CRATAEGUS

CHAPITRE PREMIER

RECHERCHE DES ÉLÉMENTS MINÉRAUX

Les fleurs sèches de *Crataegus*, soumises à l'action de la chaleur pendant deux heures à l'étuve à 100 degrés pour leur faire perdre toute humidité, puis calcinées, donnent environ 7 grammes pour 100 de cendres (exactement 6 gr. 85).

Ces cendres font effervescence sous l'influence des acides, ce qui s'explique facilement par la grande quantité de carbonates qu'elles contiennent. Ces carbonates ne préexistent pas dans les fleurs, mais se forment tout naturellement par la décomposition de l'oxalate de chaux, abondamment répandu dans toutes les parties du végétal, et aussi par l'oxydation des différents composés organiques sous l'action de la chaleur.

L'analyse chimique de ces cendres nous a révélé la

présence d'un certain nombre d'éléments, que nous avons classé en acides et bases.

1° *Acides*. — Acide sulfurique, Acide phosphorique, Silice (traces).

2° *Bases*. — Aluminium, Fer (traces), Calcium, Potassium, Manganèse.

Nous devons ajouter à ces divers éléments deux corps, que la calcination détruit et que, par conséquent, il est impossible de retrouver dans les cendres; l'un, qui constitue un véritable élément minéral, mais qui n'existe dans les fleurs de *Crataegus* qu'à l'état de traces infinitésimales, l'*Arsenic*; l'autre, qui est un corps organique très abondant dans les mêmes fleurs, où il existe combiné à une base, c'est l'*Acide oxalique*, donnant de très nombreux cristaux d'oxalate de chaux. Nous avons retrouvé ces cristaux au microscope dans des coupes de pétale.

Nous n'avons opéré aucun dosage des éléments minéraux que nous venons de signaler. Leur présence ne semble pas pouvoir expliquer l'action thérapeutique de ce médicament. Seule la recherche du *manganèse* a fait pour nous l'objet d'une étude particulière.

Recherche du manganèse. — En 1913, MM. Jadin et Astruc signalèrent la présence du manganèse dans un assez grand nombre de végétaux. Par un procédé approprié, ils effectuèrent de nombreux dosages. Ils trouvèrent en particulier pour le *Crataegus monogyna* les chiffres suivants :

Teneur en milligrammes pour 100 grammes :

Organes frais.	1,00
Organes secs.	2,14
Cendres	25,21

Mais les échantillons qu'ils analysèrent ne devaient contenir que très peu ou même pas de fleurs. Les déterminations qu'ils firent portèrent sur des portions de tiges et de racines où pouvaient se trouver quelques feuilles.

En suivant exactement leur méthode, nous avons pu caractériser le manganèse dans des échantillons commerciaux formés uniquement de fleurs de *Crataegus*.

La question présentait pour nous un certain intérêt. C'est qu'en effet le manganèse peut, par ses propriétés oxydantes, jouer un rôle assez important dans l'action de certaines drogues d'origine végétale. On a comparé son activité à celle des « métaux ferments ». Ce serait un des facteurs, donnant une supériorité incontestable aux médicaments végétaux, sur leurs composants isolés : alcaloïdes ou glucosides.

La méthode que nous avons employée après MM. Jadin et Astruc est celle de G. Bertrand dont voici la technique :

« On incinère 25 grammes de fleurs au rouge sombre, jusqu'à disparition des points charbonneux. On dissout le manganèse en ajoutant un petit excès d'HCl concentré et en chauffant au bain-marie jusqu'à complète évaporation. On additionne le résidu d'un peu de SO_4H^2 , on évapore et on chauffe au bain de sable pour décomposer les chlorures, jusqu'à ce qu'il ne se dégage presque plus de fumées blanches de

SO^4H^2 . Tout le manganèse est passé à l'état soluble. Il suffit de l'oxyder. Pour cela on utilise la réaction au Persulfate de potassium ou de sodium, en présence d'azotate d'argent.

« Les cendres sulfatées, obtenues précédemment, sont traitées par NO^3H pur au quart, au bain-marie. On filtre dans un tube à essai. On additionne cette solution (qui ne doit guère dépasser 10 centimètres cubes) de V ou VI gouttes de solution d'azotate d'argent au dixième, puis de 0 gr. 25 de persulfate de potassium cristallisé et on porte au bain-marie. Après un trouble du début apparaît bientôt la coloration rose ou violette de permanganate, plus ou moins accentuée suivant la richesse en manganèse. A l'ébullition, l'excès de persulfate est décomposé avec effervescence d'oxygène. »

Cette méthode conduit, non seulement à la recherche qualitative du manganèse, mais encore au dosage. Par des essais comparatifs, avec des solutions titrées de sulfate de manganèse, traitées identiquement, on peut apprécier exactement, au moyen du colorimètre, la quantité de manganèse mise en œuvre.

Par ce procédé, nous avons pu caractériser très nettement le manganèse : d'une part, dans les cendres provenant de la calcination des fleurs, d'autre part, dans les cendres provenant de l'évaporation et de la calcination de 25 centimètres cubes de teinture alcoolique de *Crataegus*, ce qui nous montre que ce métal passe, au moins en partie, dans les préparations galéniques. Nous n'avons pas effectué de dosages, attendu que nous ne nous trouvions pas en présence du principe vraiment actif de la plante.

CHAPITRE II

RECHERCHE DES SUBSTANCES RÉDUCTRICES

Ayant remarqué que l'infusé, préparé avec les fleurs de *Crataegus*, réduisait abondamment le réactif de Nylander et la liqueur de Fehling, nous nous sommes appliqué à déterminer la quantité de substances réductrices contenues dans ces fleurs. Ces substances s'y trouvant dans d'assez notables proportions, nous avons pu établir leur nature et montrer que l'on se trouvait en présence de corps chimiquement définis.

Ce chapitre se divisera donc en trois parties :

Dans la première, nous ne nous occuperons que du dosage des substances qui réduisent la liqueur de Fehling.

La seconde partie sera réservée à la détermination de la nature de ces substances, et la troisième à l'isolement, à l'état d'osazone, de l'hydrate de carbone.

I. — DOSAGE DES SUBSTANCES RÉDUCTRICES

Les fleurs de *Crataegus* cèdent à l'eau une forte proportion de matières extractives (gommes, résines, etc.)

en donnant des liqueurs très colorées. Aussi avons-nous du, avant de pratiquer des dosages, nous débarrasser par défécation de ces produits, qui auraient pu gêner les manipulations et fausser les résultats.

Nous avons adopté le procédé suivant :

On ajoute, à la liqueur à déféquer, un excès de solution d'acétate neutre de plomb. Il se forme un volumineux précipité jaunâtre. Après agitation on filtre. Le filtrat est débarrassé de l'excès de sel de plomb par une quantité suffisante de SO_4H^2 . Le sulfate de Plomb formé est éliminé par une nouvelle filtration.

On obtient ainsi une liqueur, légèrement colorée en jaune, mais dont la coloration s'accroît et devient jaune safran, lorsqu'on ajoute quelques gouttes de solution de soude au moment du dosage pour alcaliniser le milieu.

Cette coloration intense nous a empêché d'obtenir, par la méthode ordinaire de dosage à la liqueur de Fehling, des résultats très précis. Dans une pareille solution, la précipitation d'oxydure de cuivre se fait assez mal et la fin de la réaction est très difficile, sinon impossible à saisir.

Pour remédier à cet inconvénient, nous avons employé, avec beaucoup de succès, l'excellente méthode de Causse-Bonnans au *réactif cupro-tartrique ferrocyanuré*, dont nous donnons ici la technique.

A 20 centimètres cubes de liqueur de Fehling, on ajoute 5 centimètres cubes de solution à 5 pour 100 de ferrocyanure de potassium. On porte à l'ébullition et on fait tomber goutte à goutte la liqueur sucrée. Le

contenu du ballon passe du bleu au vert clair, puis au jaune rougeâtre et enfin brunit brusquement, c'est la fin de la réaction. Nous avons, au préalable, déterminé le titre du réactif au moyen d'une solution de glucose à 1 pour 100.

Les substances, que nous nous proposons de doser, pouvaient, dans un milieu aussi complexe que le sont les fleurs de *Crataegus*, se trouver soit complètement libres, soit combinées à d'autres principes pour former des glucosides par exemple. Leur solubilité dans l'eau pouvait varier avec la température à laquelle se faisait la préparation. Nous pouvions aussi avoir un mélange de corps possédant, les uns la propriété de réduire directement la liqueur de Fehling, les autres ne la réduisant qu'après interversion. Aussi avons-nous été conduits, pour arriver à des résultats aussi complets et aussi exacts que possible, à pratiquer quatre dosages différents, que nous allons indiquer avec les résultats obtenus.

PREMIER DOSAGE. — Ce dosage a été effectué sur une macération préparée à froid, avec 10 grammes pour 100 de fleurs de *Crataegus*. Nous avons obtenu une teneur de 3 gr. 86 de substances réductrices par litre.

DEUXIÈME DOSAGE. — Nous avons employé pour ce dosage la macération précédente, après l'avoir chauffée au bain-marie pendant une demi-heure, avec quelques gouttes d'HCl pour l'hydrolyser.

Une pareille préparation contient 3 gr. 91 de substances réductrices par litre.

TROISIÈME DOSAGE. — Nous avons effectué ce dosage sur une infusion, préparée avec 10 grammes pour 100 de fleurs. Nous avons laissé en contact deux heures.

Cette préparation contient 4 gr. 06 par litre de substances réductrices.

QUATRIÈME DOSAGE. — Nous avons employé pour ce dosage l'infusion précédente, que nous avons hydrolysée par le procédé déjà indiqué.

Cette infusion contient 4 gr. 15 par litre de substances réductrices.

De tous ces résultats il ressort, que les fleurs de *Crataegus* contiennent environ 4 grammes pour 100 de substances réductrices, que ces substances ne paraissent pas être combinées à d'autres corps et qu'elles sont à peu près aussi solubles dans l'eau à chaud qu'à froid.

II. — DÉTERMINATION DE LA NATURE DES SUBSTANCES RÉDUCTRICES

Pour arriver à caractériser exactement les substances réductrices, contenues dans les fleurs de *Crataegus*, nous avons eu recours à trois opérations différentes.

Une série de réactions de coloration des hydrates de carbone nous a d'abord permis de classer, dans un groupe bien déterminé de sucres, les corps que nous étudions.

Une réaction spécifique nous a même permis de prévoir un des corps que nous recherchions.

Nous avons recherché ensuite quelle était l'action de ces corps sur la lumière polarisée.

Enfin, nous avons pu isoler, à l'état d'osazone, en le combinant à la phénylhydrazine, l'hydrate de carbone, constituant le seul corps à propriétés réductrices.

a) Réactions de colorations.

Nous avons effectué ces réactions sur une infusion à 10 pour 100 de fleurs, déféquée par le procédé déjà indiqué.

Les deux premières sont des réactions de groupe. La troisième est une réaction spécifique. La quatrième est une réaction de contrôle.

PREMIÈRE RÉACTION. — 1 centimètre cube d'infusion a été chauffé avec 2 centimètres cubes d'HCl concentré, en présence de 11 gouttes de solution aqueuse saturée de phloroglucine.

Nous avons obtenu une coloration rouge, due aux hexoses (sucres en C⁶), ou aux pentoses (sucres en C⁵).

DEUXIÈME RÉACTION. — 1 centimètre cube d'infusion a été chauffé avec 2 centimètres cubes d'HCl concentré, en présence d'une trace d'orcine (1/1.000 environ).

Nous avons obtenu une liqueur rouge orangé, spécifique des hexoses.

TROISIÈME RÉACTION. — Cette réaction nous a permis d'effectuer, dans le groupe des hexoses, la diagnose différentielle.

A 1 demi-centimètre cube d'infusion, on ajoute 0 gr. 02 environ de naphтол α dissouts dans 1 centimètre cube environ d'alcool à 90-95 degrés, puis 2 centimètres cubes de SO^4H^2 étendu, obtenu en ajoutant à 10 centimètres cubes d'eau 50 centimètres cubes de SO^4H^2 concentré pur. On secoue légèrement le tube et on examine aussitôt.

En opérant ainsi, nous avons obtenu une coloration jaune qui, à la longue, est devenue rosée. En ajoutant à 1 centimètre cube du mélange, 4 centimètres cubes de SO^4H^2 alcoolisé, nous avons eu une coloration jaune d'or. Cette réaction est spécifique du *glucose*.

QUATRIÈME RÉACTION. — Réaction de Morel et Chavassieu.

A 1 centimètre cube d'infusion, on ajoute son volume de solution alcoolique à 1 pour 100 de métadinitrobenzène et 10 centimètres cubes de solution de soude concentrée. On agite.

Nous avons obtenu au bout de *cinq minutes* une coloration violette. Ce qui nous montre, que dans ce milieu il n'y avait point de fructose, puisque avec ce sucre la coloration violette doit apparaître en moins de trois minutes.

b) Examen au polarimètre.

Nous avons déjà indiqué que les infusés, déféqués par la méthode à l'acétate de plomb, présentaient une coloration jaune assez intense. Cette coloration rendait impossible toute observation au polarimètre. Aussi

avons-nous dû employer dans ce cas, comme déféquant, le réactif de Patein (nitrate acide de mercure).

Nous avons éliminé l'excès de mercure par l'hypophosphite de soude en solution chlorhydrique.

Nous avons obtenu une liqueur limpide, très faiblement colorée en jaune, et *faisant dévier à droite* le plan de la lumière polarisée.

Cet examen n'a pas pu nous servir de moyen de contrôle des dosages, que nous avons effectués à la liqueur de Fehling, parce que la déviation droite que nous avons obtenue était assez faible en raison, d'abord de la faible quantité de sucre contenue dans notre solution, et aussi parce que dans cette solution, à côté de l'hydrate de carbone agissant sur la lumière polarisée, il pouvait y avoir d'autres corps gênant la déviation. Nous avons essayé de préparer des infusés plus concentrés, mais après défécation, ces liqueurs étaient trop colorées pour pouvoir être examinées au polarimètre.

Tout ce que nous retiendrons de cet examen, c'est le sens de la déviation.

III. — ISOLEMENT DE L'HYDRATE DE CARBONE A L'ÉTAT D'OSAZONE

Nous avons employé pour cette opération la méthode au chlorhydrate de phénylhydrazine, en utilisant une infusion, déféquée à l'acétate de plomb, contenant 5 grammes pour 100 d'hydrate de carbone.

TECHNIQUE. — A 15 centimètres cubes d'une pareille liqueur, on ajoute 0 gr. 75 de chlorhydrate de phénylhydrazine, puis 1 gr. 50 d'acétate de soude cristallisé et

7 dixièmes et demi de centimètre cube d'acide acétique. On chauffe au bain-marie pendant trente minutes.

Nous avons pu remarquer qu'au bout d'un quart d'heure, il s'était formé dans le ballon des corpuscules jaunâtres, à aspect cristallin, dont la proportion a augmenté peu à peu à mesure que l'ébullition s'est prolongée. Ce caractère est très important à retenir, car la formation des osazones à chaud est spécifique de certains sucres.

Après une demi-heure d'ébullition, nous avons séparé par filtration l'osazone formée. Les eaux mères, par refroidissement, nous ont donné une nouvelle quantité d'osazone, que nous avons séparé du liquide par filtration, après vingt-quatre heures de repos.

Examinée au microscope, l'osazone formée à chaud s'est présentée sous des formes aiguillées, à aspect de branches de genêts, identiques à la glucosazone ou à la fructosazone; le glucose et le fructose donnant la même osazone.

Le corps formé par refroidissement des eaux mères avait, au microscope, la forme de fines aiguilles, réunies en quelques rares branches de genêts et en très nombreuses rosaces, rappelant un peu la forme de l'arabinosazone.

Pour identifier ces osazones, nous avons pris leur point de fusion au bloc de Maquenne. Nous avons obtenu, avec les deux formes cristallines, la même température de fusion comprise entre 206 et 207 degrés.

Les différents résultats que nous avons obtenus, nous permettent de conclure que la réduction du réactif de

Nylander et de la liqueur de Fehling, que nous avons remarquée au début de nos recherches, est due à une substance unique, appartenant au groupe des hexoses et présentant tous les caractères du *glucose* : réactions colorées, déviation droite de la lumière polarisée, forme particulière et point de fusion identique de l'osazone.

Les fleurs du *Prunus spinosa* contiennent, à peu près dans les mêmes proportions que celles de *Crataegus*, un hydrate de carbone, possédant également tous les caractères du *glucose*.

CHAPITRE III

RECHERCHE DE LA TRIMÉTHYLAMINE

La présence de triméthylamine dans les fleurs de *Crataegus*, a été signalée, depuis un certain nombre d'années, par la plupart des auteurs. Pour certains, l'on retrouverait dans ces fleurs, non pas la triméthylamine, mais un de ses isomères, la propylamine. Et il est en effet facile de constater, qu'en chauffant avec quelques gouttes de solution de soude ou de potasse concentrée, une petite quantité de macération de fleurs d'Aubépine, il se dégage une odeur ammoniacale, rappelant un peu l'odeur de marée. Cette odeur se retrouve d'ailleurs en froissant ou en écrasant entre les doigts quelques fleurs fraîches, et même en laissant évaporer sur la main quelques gouttes de teinture alcoolique.

Nous avons pu isoler par distillation cette amine et évaluer par un dosage la quantité qu'en renfermaient ces fleurs. Avant d'indiquer les opérations, que nous avons effectuées dans ce but, nous avons fait une étude résumée de la triméthylamine, en insistant plus particulièrement sur une réaction spécifique, qui permet de la caractériser très facilement.

1. ÉTUDE DE LA TRIMÉTHYLAMINE

La triméthylamine appartient au groupe des amines grasses tertiaires. Elle répond à la formule $(\text{CH}^3)^3\text{N}$. On la retrouve, en dehors des fleurs de *Crataegus*, dans la saumure de harengs, dans les feuilles d'un certain nombre de végétaux et, en particulier, dans la Vulvaire, le Seigle ergoté, dans l'*Arnica montana* et dans un certain nombre de *Pyrus*. Il y en a aussi dans le guano, la levure de bière, la pâte de farine en putréfaction et surtout dans les vinasses de Betteraves.

Elle se produit aussi, dans la décomposition d'un certain nombre d'alcaloïdes sous l'influence des alcalis, en particulier par action de la potasse sur la narcotine, par action de la chaux sodée sur la codéine. La lécithine et la névrine la libèrent facilement sous l'action des alcalis.

Industriellement, on la retire des vinasses de Betteraves. C'est un liquide incolore, à odeur très forte et désagréable, caractéristique, rappelant nettement l'odeur de marée. Elle bout vers $+ 3^{\circ}5$. Elle est très soluble dans l'eau et donne, sous l'action des acides, des sels déliquescents. Unie à certains groupements organiques, elle forme des composés tels que : la choline, la bétaine, la névrine, la muscarine, l'amanitine, la sinalbine, etc., corps très voisins des alcaloïdes.

Elle rentre aussi dans la constitution de la lécithine. On lui connaît deux isomères, qui sont des amines primaires :

La propylamine, $\text{C}^3\text{H}^7\text{NH}^2$ et l'isopropylamine $(\text{CH}^3)^2\text{—CH—NH}^2$.

2^e RÉACTION DE LA TRIMÉTHYLAMINE AVEC L'IODE

La triméthylamine salifiée ou même unie à certains groupements organiques, comme dans la choline, par exemple, possède la curieuse propriété de donner avec l'iode, dans certaines conditions, des combinaisons cristallines, se formant immédiatement sur une lame de verre porte-objet, ce qui permet d'en faire l'examen microscopique extemporanément.

Pour que ces combinaisons se fassent convenablement, il faut employer des solutions iodo-iodurées très riches en iode. On utilise ordinairement soit le réactif de Florence, soit le réactif de Denigès, dont voici les formules :

Réactif de Florence :

Iodure de potassium	3 gr. 30
Iode pulv., préalablement lavé . . .	5 gr. 18
Eau distillée	60 grammes

Réactif de Denigès :

Iodure de potassium	8 grammes
Iode pulvérisé	6 —
Eau distillée	150 —

Ces deux réactifs donnent exactement les mêmes formes cristallines. L'eau iodée et le réactif de Bouchardat ne donnent pas la réaction.

TECHNIQUE. — On place, sur une lame porte-objet, 1 goutte de liquide à étudier, sur laquelle on fait

tomber I goutte de réactif iodo-ioduré. On voit immédiatement se produire un abondant trouble jaune rougeâtre. Au bout d'une minute, on couvre le mélange avec une lamelle et on examine au microscope.

La triméthylamine doit toujours être préalablement unie à un acide. Si l'on veut examiner le produit commercial, qui contient généralement de 30 à 33 pour 100 de triméthylamine pure, on peut prendre II gouttes de ce liquide, que l'on place dans 2 centimètres cubes d'eau contenant I goutte d'acide sulfurique, chlorhydrique ou azotique.

Pour obtenir la réaction type, on peut aussi utiliser une solution contenant : X gouttes de triméthylamine, V gouttes d'acide acétique pour 25 centimètres cubes d'eau.

La chaleur gêne considérablement la réaction. Pour que la cristallisation se fasse bien, on doit opérer avec des réactifs et des solutions dont la température n'excède pas + 15 degrés.

Description des formes cristallines

En suivant les indications que nous venons de donner, on obtient des cristaux se présentant au microscope sous deux formes principales.

Surtout si la concentration est faible, on a des octaèdres surbaissés avec des arêtes peu visibles, ce qui permet de les confondre avec une table carrée, surtout quand la teinte des cristaux est foncée. Ils sont ou isolés ou assez fréquemment groupés par trois ou quatre.

Avec des concentrations assez fortes, on a des groupements de petits cristaux ou macles, en croix irrégulières, à bords découpés très aigus, ou encore des étoiles à nombre variable de branches, généralement quatre.

On trouve, en outre, dans la préparation, des corpuscules sphéroïdes brun rouge, ressemblant souvent à de simples granulations, qui ne tardent pas à disparaître en donnant des cristaux.

Ces cristaux, une fois formés, ne se maintiennent pas indéfiniment entre la lame et la lamelle. Leur disparition se produit au bout d'un temps assez court, mais très variable. Ces variations de durée proviennent de la richesse, plus ou moins grande en triméthylamine, des solutions employées. Généralement, après trois heures, les préparations ne présentent plus de cristaux, mais seulement, à leur place, une coloration jaunâtre.

La figure 3 page 50, représente les dérivés iodés de la triméthylamine, obtenus avec une liqueur contenant X gouttes de ce produit pour 25 centimètres cubes d'eau et V gouttes d'acide acétique. Ces cristaux ont été examinés avec un microscope Stassnie oculaire 3, objectif 7 et dessinés à la chambre claire.

3° RECHERCHE ET DOSAGE DE LA TRIMÉTHYLAMINE DANS LES FLEURS DE CRATAEGUS

Nous avons pu isoler la triméthylamine, contenue dans les fleurs de *Crataegus*, par le procédé suivant :
25 grammes de fleurs sèches sont placées dans un

ballon avec 250 centimètres cubes d'eau distillée et 10 centimètres cubes de lessive de soude. On distille pendant une heure et demie : on recueille les produits de distillation dans 10 centimètres cubes de solution normale de SO^4H^2 .

Nous avons obtenu ainsi un liquide, franchement acide, à odeur très désagréable, dont nous avons fait deux parts rigoureusement égales. L'une nous a permis de caractériser la triméthylamine et l'autre nous a servi à en faire le dosage.

a) Caractérisation de la triméthylamine

a) Une portion de liqueur est alcalinisée au moyen d'une solution concentrée de soude. On chauffe le mélange dans un tube à essai, on présente à l'ouverture de ce tube un papier de tournesol rouge humide. Ce papier bleuit très rapidement.

On perçoit aussi à l'odorat une odeur de marée très nette.

b) Une deuxième portion de liqueur est additionnée de quelques gouttes de solution normale de soude, de façon à neutraliser une partie seulement de l'acide sulfurique libre, tout en laissant à la liqueur une acidité franche.

On effectue avec ce liquide la réaction à l'iode, que nous avons décrite. On peut alors voir au microscope de nombreux cristaux, caractéristiques des dérivés iodés de la triméthylamine.

b) Dosage de la triméthylamine

La moitié, exactement mesurée, de la liqueur obtenue après distillation, correspond à 5 centimètres cube, de solution normale de SO^4H^2 . Mais, dans ce milieu, une partie de l'acide a été saturée par la triméthylamine et, probablement aussi, par une petite quantité d'autres produits basiques, contenus dans les fleurs de *Crataegus* et que la distillation a libéré. Le dosage, que nous avons effectué, a consisté à évaluer la quantité d'acide restée libre. Pour cela, nous avons employé la solution normale de soude en présence de teinture de tournesol.

Il a fallu 4 cc. 1 de solution NaOH/N .

Ce qui nous montre qu'il y avait 4 cc. 1 de solution $\text{SO}^4\text{H}^2/\text{N}$ libres et que 0 cc. 9 s'était combiné aux dérivés azotés.

En rapportant ce résultant à la totalité de la liqueur, et en se souvenant que 1 centimètre cube $\text{SO}^4\text{H}^2/\text{N}$ correspond à 0 gr. 059 de $(\text{CH}^3)^3\text{N}$, on trouve qu'il y a, dans 25 grammes de fleurs de *Crataegus*, 0 gr. 1062 de dérivés aminés, soit 0 gr. 424 dans 100 grammes de fleurs.

Ce chiffre ne représente pas uniquement la triméthylamine, mais l'ensemble des dérivés aminés et ammoniacaux qui ont pu passer à la distillation. En raison de l'intensité des réactions qualitatives, et en particulier du très grand nombre de cristaux iodés, obtenus au microscope, avec la même liqueur, qui a

servi au dosage, on peut considérer que la triméthylamine constitue la majeure partie du produit dosé.

Nous avons traité d'une façon identique les fleurs de *Prunus spinosa*. Dans la liqueur acide, où nous avons recueilli les produits de la distillation, les réactions qualitatives de la triméthylamine ont été négatives. Un dosage, effectué sur cette solution, nous a montré qu'il y avait, dans les fleurs de *Prunus*, 0 gr. 36 par 100 grammes de dérivés basiques, passant à la distillation et évalués en triméthylamine.

CHAPITRE IV

ACTION DU RÉACTIF IODO-IODURÉ SUR LES PRÉPARATIONS A BASE DE CRATAEGUS

Après avoir montré que la triméthylamine se retrouvait dans les fleurs de *Crataegus*, dans des proportions déterminées, nous nous sommes demandé si ce corps existait dans ce milieu, à l'état de simple combinaison avec un acide quelconque ou si, au contraire, la triméthylamine était un produit de dédoublement d'un dérivé plus complexe. Ceci avait d'autant plus d'importance pour nous que, comme nous l'avons indiqué dans le chapitre précédent, la triméthylamine prend naissance dans la décomposition, sous l'influence des alcalis, d'un certain nombre de corps organiques et en particulier de plusieurs alcaloïdes.

Nous avons alors pensé qu'en faisant réagir le réactif iodo-ioduré directement, sur des infusés, préparés avec des fleurs de *Crataegus*, sans action préalable des alcalis sur ces préparations, on obtiendrait, si la triméthylamine était simplement combinée à un acide, un dérivé iodé se présentant, sous la forme cristalline typique, que nous avons décrite ; si, au contraire, la triméthylamine était incluse dans un corps plus

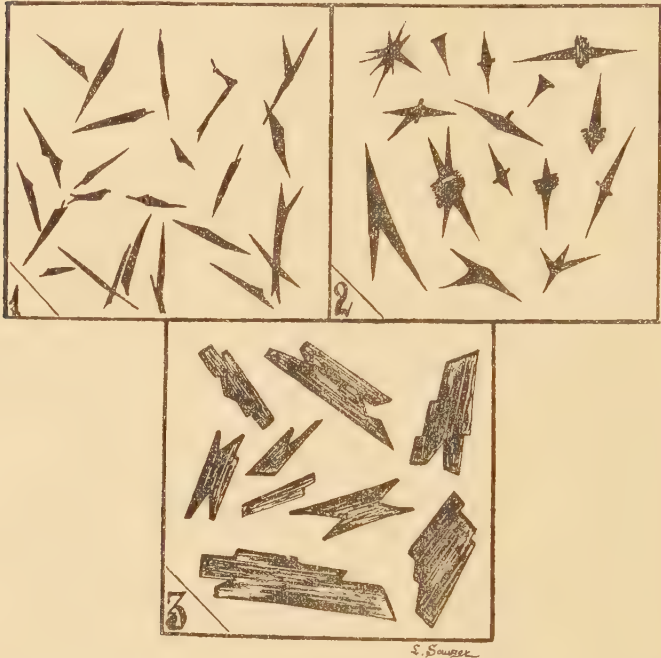
complexe, on obtiendrait un dérivé iodé à formes cristallines différentes.

1° DESCRIPTION DE LA RÉACTION

Nous avons fait agir le réactif iodo-ioduré, formule Denigès, sur un infusé de fleurs de *Crataegus* à 10 pour 100 non déféqué. Nous avons obtenu des cristaux affectant un certain nombre de formes différentes. Le plus grand nombre de ces cristaux ont l'aspect d'une aiguille de boussole, présentant très souvent en son milieu un épaississement assez large, avec des bords très découpés et très aigus. Quelquefois, cet épaississement n'existe que d'un côté ou manque complètement. Il peut aussi être remplacé par une simple petite barre perpendiculaire au cristal ou légèrement oblique. Cette barre ne traverse pas toujours l'aiguille de boussole en son milieu. Ces aiguilles de boussole présentent quelquefois, mais d'un côté seulement, deux branches assez rapprochées. On trouve aussi des cristaux formés par des moitiés seulement d'aiguilles de boussole isolées, ou groupées en un certain nombre pour donner des étoiles, depuis quatre jusqu'à huit ou même dix branches assez irrégulières. La figure 2 page 50 représente ces formes cristallines.

Examinés au microscope Stassnie, avec un objectif 7 et un oculaire 3, ces cristaux ont des dimensions variables depuis 1 millimètre jusqu'à 10 ou 12 millimètres environ. Ils ne sont pas répartis uniformément dans toute la préparation, on en trouve par place et

souvent de longues files, formées par de très nombreux petits cristaux, groupés sur un débris végétal quelconque resté sur la lame, et qui a amorcé la cristallisation.



1. Cristaux obtenus par action du réactif iodo-ioduré sur un infusé de Crataegus à 10 pour 100 déféqué. — 2. Cristaux obtenus avec le même infusé non déféqué. — 3. Cristaux d'iodure de triméthylamine, obtenus avec une solution contenant X gouttes de triméthylamine pour 25 centimètres cubes d'eau acétique. Ces cristaux ont été examinés au microscope Stassnie, objectif 7 — oculaire 3, et dessinés à la chambre claire*.

La disparition totale de ces cristaux se produit au bout de deux heures et demie environ ; on peut remar-

* Nous sommes heureux d'adresser ici nos remerciements à notre ami M. Léon Sauzet, étudiant en pharmacie, qui a bien voulu mettre à notre disposition son talent de dessinateur.

quer que ce sont les plus petits cristaux, qui disparaissent les premiers. Après leur disparition, on aperçoit, dans l'ensemble de la préparation, de nombreuses taches jaunes.

La chaleur exerce une action beaucoup moindre, sur la formation de ces cristaux, que sur ceux du dérivé iodé de la triméthylamine. C'est ainsi, qu'à des températures de 18 degrés ou même de 20 degrés, la cristallisation s'est faite très rapidement.

Nous avons pu nous rendre compte que, la richesse plus ou moins grande des infusés, en principes contenus dans les fleurs de *Crataegus*, exerçait une influence directe, non pas sur le nombre des cristaux mais sur leurs formes.

Avec des infusions peu concentrées, nous avons obtenu des cristaux très fins, souvent réunis en un assez grand nombre, représentant ainsi assez bien de petits pinceaux. La défécation des infusés modifie un peu les formes cristallines. On obtient surtout des cristaux étroits, mais plus allongés, beaucoup plus semblables entre eux qu'avec l'infusion non déféquée. La figure 1 page 50 reproduit ceux obtenus avec une infusion à 10 pour 100 de fleurs, déféquée à l'acétate de plomb.

Nous avons remarqué aussi, que l'on obtenait de gros cristaux avec des liqueurs relativement peu concentrées; on peut expliquer ce fait par la lenteur de la cristallisation dans de pareils milieux.

Enfin, nous avons pu établir qu'un infusé, préparé avec moins de 2 grammes de fleurs de *Crataegus* pour 100, ne donnait plus la réaction.

2^e ÉTUDE COMPARATIVE DE LA RÉACTION MICROCHIMIQUE
DE L'IODE AVEC L'INFUSÉ DE CRATAEGUS ET AVEC LA
TRIMÉTHYLAMINE.

La comparaison des formes cristallines, que nous avons reproduites page 50, permet de se rendre compte facilement que le corps, qui donne la réaction, sous l'influence du réactif iodo-ioduré, dans l'infusé de *Crataegus*, n'est pas de la triméthylamine unie à un acide. Il est en effet facile de voir, que les cristaux d'iodure de triméthylamine, représentés par la figure 3, sont beaucoup plus volumineux et ont des formes géométriques beaucoup mieux définies, que ceux représentés par les figures 1 et 2. Cependant, on aurait pu penser qu'avec des solutions moins riches en triméthylamine que celle utilisée, ou qu'avec des infusés préparés avec des quantités de fleurs de *Crataegus* plus grandes, on obtiendrait, dans les deux cas, des dérivés iodés pouvant présenter quelque analogie dans leur forme d'ensemble.

Aussi, pour éclaircir cette question, nous avons effectué un certain nombre de fois la réaction à l'iode, d'abord sur des solutions de triméthylamine à des titres divers, puis sur des infusés de *Crataegus* à des concentrations diverses.

Nous avons utilisé notre solution de triméthylamine type contenant : triméthylamine, X gouttes; acide acétique, V gouttes; eau distillée, 25 centimètres cubes.

Cette solution donne avec l'iode des cristaux, de forme et de dimensions déjà indiquées. La même

solution, additionnée de son volume d'eau distillée, nous a donné, sous l'action de l'iode, des cristaux plus petits, mais de même forme.

Additionnée de deux fois son volume d'eau distillée, la même solution nous a donné quelques taches jaunes, sans forme définie et sans aucune ressemblance avec les cristaux précédents.

Nous avons été conduits au même résultat, avec la solution de triméthylamine étendue de trois fois son volume d'eau. Avec des solutions plus riches en triméthylamine que notre solution type, nous n'avons remarqué aucun changement dans la forme des cristaux, que nous avons obtenus. Tous ressemblaient à ceux déjà décrits.

De même, en faisant agir le réactif iodo-ioduré successivement sur des infusés préparés avec 15, 20, 25, 30, 50 grammes de fleurs pour 100, nous avons obtenu dans tous les cas des cristaux identiques, dans leur forme générale, à ceux obtenus avec l'infusé à 10 pour 100.

Cette série d'essais nous permet de conclure, que les concentrations diverses des solutions de triméthylamine et des infusés de fleurs de *Crataegus*, ne font pas varier les formes d'ensemble des dérivés iodés, qu'ils servent à préparer. Ces deux sortes de dérivés sont différents. La triméthylamine n'est pas, dans les fleurs de *Crataegus*, le point de départ de la combinaison iodée; l'essai suivant nous l'a montré.

Nous avons pu, en effet, obtenir, avec des infusés de fleurs et même de semences, ne contenant pas de triméthylamine, la même réaction.

**3° OBTENTION DE LA MÊME RÉACTION MICROCHIMIQUE
AVEC DES INFUSÉS AUTRES QUE CEUX DE CRATAEGUS**

Nous avons pensé pouvoir faire de la réaction à l'iode une réaction d'identité, qui aurait permis de caractériser assez simplement les préparations à base de *Crataegus* et les différencier en particulier, de celles faites avec les fleurs du *Prunus spinosa*. Mais cette réaction s'est reproduite, dans les mêmes conditions, avec la même intensité, en donnant naissance aux mêmes formes cristallines, non seulement avec les fleurs du *Prunus spinosa*, mais encore avec un certain nombre d'autres produits, appartenant à la famille des Rosacées et à des familles différentes.

Nous l'avons en effet obtenu : avec les fleurs de l'*Amygdalus persica*, du *Spiraea ulmaria*, de *Kousso*, appartenant à la famille des Rosacées; avec les fleurs du *Verbascum thapsus*, famille des Scrofulariacées; avec les semences de *Fenugrec*, famille des Légumineuses. Dans aucune de ces plantes la triméthylamine n'a été signalée. Seules les semences de *Fenugrec* contiennent un dérivé de la triméthylamine, extrait en 1888 par Jahns, la choline, qui est de l'hydrate de triméthyl-hydroxéthylène ammonium. Ce corps donne aussi avec l'iode un dérivé cristallin, que nous avons pu obtenir, ce qui nous a permis de le comparer avec celui obtenu au moyen des fleurs de *Crataegus*.

4° REACTION MICROCHIMIQUE DE L'IODE AVEC LA CHOLINE

La réaction, que donne l'iode avec la choline, a été

découverte, en 1896, par M. le professeur Florence, dans ses essais de détermination des taches de sperme humain. Les dérivés cristallins, qu'il a obtenus, sont universellement connus sous le nom de « cristaux de Florence ».

Il est très difficile de se procurer de la choline dans le commerce. Sa préparation, en partant de la bile ou de la matière cérébrale, nécessite une série de longues et délicates manipulations, qu'il est difficile de réaliser. Mais un procédé très rapide de préparer une petite quantité de ses sels, est celui que nous avons imaginé, en partant de la lécithine de l'œuf, en nous basant sur la propriété que possèdent les acides, de déplacer la choline, contenue dans cette lécithine à l'état de distéaro-glycérophosphate. Nous avons simplement chauffé jusqu'à ébullition, maintenue pendant deux ou trois minutes, une petite quantité de lécithine avec 5 centimètres cubes d'eau distillée environ, additionnés de X gouttes d'acide chlorhydrique. Nous avons ensuite filtré et laissé refroidir.

Cette liqueur donne, avec le réactif iodo-ioduré, de très nombreux cristaux, à forme spéciale, plus larges et plus courts que ceux obtenus avec l'infusé de *Crataegus*.

En faisant avec cette liqueur un certain nombre de dilutions, nous avons pu obtenir d'assez nombreux cristaux, plus allongés et plus étroits qu'avec la solution mère, mais ne se terminant pas en pointe aux deux extrémités, comme ceux obtenus avec les fleurs de *Crataegus* et ne présentant pas en leur milieu d'épaississement, comme ces derniers.

Ils avaient tous la forme de prismes étroits. Leur disparition s'est effectuée au bout de trois heures.

5. TECHNIQUE DE L'OBTENTION DU DÉRIVÉ IODÉ FOURNI PAR LES FLEURS DE *CRATAEGUS*

Le moyen le plus sûr, de pouvoir déterminer la nature du corps qui donnait la réaction iodée dans l'infusé de *Crataegus*, était de chercher à l'isoler, à l'état de combinaison avec l'iode, cette combinaison s'obtenant avec la plus grande facilité. Nous avons pu réaliser cette opération et après, de nombreux essais, nous nous sommes arrêté au procédé suivant :

500 grammes de fleurs de *Crataegus* desséchées à l'étuve sont réduites en poudre grossière. On triture au mortier cette poudre avec son poids de sous-acétate de plomb liquide à 50 pour 100, de façon à obtenir un mélange homogène. Ce mélange est abandonné pendant deux ou trois jours. Cette première opération a pour but d'empêcher le passage dans l'eau de la totalité des matières extractives (résines, gommes, tannin, etc.), substances qu'il aurait fallu ensuite éliminer par défécation.

Avec le produit obtenu, on fait une série de décoctions à l'eau distillée, jusqu'à ce que l'on obtienne un liquide à peu près incolore. On réunit les différentes liqueurs. On y ajoute quelques gouttes de SO^4H^2 pour éliminer le sel de plomb qui a été entraîné, on filtre. On concentre au bain-marie jusqu'à réduction à environ 200 centimètres cubes.

On obtient ainsi un liquide jaunâtre, à odeur *sui*

generis, auquel on ajoute son volume de réactif iodo-ioduré, formule Denigès. On agite. Il se produit un trouble abondant. On place le mélange dans un lieu frais et on laisse au repos pendant quarante-huit heures.

Au bout de ce temps, il s'est formé un précipité en aiguilles légères mordorées. On décante le liquide qui surnage. On recueille le précipité sur un filtre et on le lave, à plusieurs reprises, avec de l'eau distillée froide. On laisse égoutter et on fait sécher à la température ordinaire.

On obtient par ce procédé un corps, se présentant à l'œil nu sous l'aspect d'une masse verdâtre, un peu brillante, légèrement hygroscopique, laissant sur les doigts une tache brillante ardoisée.

Au microscope (oculaire 3, objectif 7), on a d'immenses aiguilles de boussole, dont quelques-unes atteignent, vues au grossissement indiqué, 25 millimètres de longueur. Leur disparition ne s'effectue que très lentement, vingt-quatre heures après leur formation elles sont encore intactes. Elles se déforment peu à peu et laissent, sur la lame, des taches noires rougeâtres très tenaces.

La faible quantité, que nous en avons obtenu, ne nous a pas permis de caractériser très nettement ce corps. Nous n'avons pu faire que les quelques essais suivants :

Il est complètement soluble dans l'éther et l'alcool absolu en donnant des liqueurs jaunes foncées.

Incomplètement dans la benzine et le chloroforme, qui se colorent en violet.

Ces colorations sont dues à un excès d'iode.

Il s'unit très rapidement à l'hyposulfite de soude en solution, ainsi qu'aux solutions alcalines, même faibles, de soude ou potasse.

Une petite quantité, chauffée avec une solution alcaline, laisse dégager une forte odeur aminée. Le corps, mis ainsi en liberté, colore très rapidement un papier rouge de tournesol humide en bleu.

6^e INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

De toute cette étude, il résulte que la réaction, que l'on obtient en faisant agir l'iode sur des infusés préparés avec des fleurs de *Crataegus*, ne semble pas devoir être attribuée à la triméthylamine, qui existe dans ces fleurs, parce que, d'une part, les formes des cristaux iodés sont nettement différentes et que, d'autre part, la même réaction se produit avec des infusés de plantes ne contenant pas cette amine.

On ne peut pas davantage attribuer cette réaction à la choline. Nous avons montré, que les dérivés iodés obtenus avec ce produit, qui constituent les cristaux de Florence, sont des prismes, ne ressemblant nullement aux aiguilles de boussole provenant des préparations de fleurs de *Crataegus*.

Cette réaction n'en reste pas moins intéressante, car elle montre qu'il existe dans les fleurs de *Crataegus*, ainsi que dans un certain nombre d'autres produits officinaux, un principe azoté, appartenant probablement au groupes des amines, et possédant peut-être une certaine activité physiologique.

Nous avons pu isoler, à l'état de combinaison avec l'iode, ce corps, mais la trop faible quantité de dérivé iodé que nous avons obtenu, ne nous a pas permis de le purifier ni d'arriver à identifier le principe qui lui donne naissance.

CHAPITRE V

ESSAIS D'EXTRACTION DE SUBSTANCES CHIMIQUES ORGANIQUES CONTENUES DANS LES FLEURS DE CRATAEGUS

Nous avons indiqué, au début de cet ouvrage, que l'on avait pu extraire, de l'écorce de tige du *Crataegus oxyacantha*, deux substances chimiques amères, non azotées, n'appartenant par conséquent pas au groupe des alcaloïdes, mais douées cependant de propriétés fébrifuges évidentes : la Cratégine et l'Oxyacanthine.

Bien que les fleurs de *Crataegus* aient des utilisations thérapeutiques toutes différentes, un auteur¹ a signalé, sûrement sans la contrôler, la présence dans ces fleurs de Cratégine, qui constituerait d'après lui, l'un des principes actifs.

Afin de vérifier ce fait, et dans le but aussi de rechercher si à côté de ce corps il n'y avait pas d'autres substances chimiques organiques possédant une activité physiologique, nous avons fait deux essais d'extraction par les méthodes suivantes.

¹ Dr Henri Leclerc, *l'Aubépine en thérapeutique*.

PREMIÈRE MÉTHODE

250 grammes de fleurs de *Crataegus*, sèches et grossièrement pulvérisées, sont intimement mélangées à 250 grammes d'extrait de saturne à 50 pour 100. On obtient ainsi une masse humide, à aspect pulvérulent, que l'on expose à l'air pendant quarante-huit heures. Au bout de ce temps, le mélange, qui a perdu une grande partie de son humidité, est épuisé dans l'appareil à reflux, par 1 litre d'acétone bouillant, pendant une heure et demie.

La solution acétonique est filtrée chaude. On obtient ainsi une liqueur limpide, fortement colorée en vert, qui ne tarde pas, par refroidissement, à laisser déposer un abondant précipité floconneux blanchâtre. Après vingt-quatre heures de repos, on sépare, par filtration, ce précipité de la solution.

La solution est alors concentrée, par distillation jusqu'à réduction à 100 centimètres cubes environ. Par refroidissement, il se forme encore un abondant précipité blanc verdâtre, que l'on sépare par filtration et que l'on mélange au premier précipité obtenu ; la liqueur acétonique évaporée à l'air libre, ne laisse comme résidu, qu'une petite quantité de matière résineuse, que l'on abandonne.

Le précipité, obtenu comme il vient d'être dit, est souillé d'une petite quantité de matière résineuse. Pour le séparer de cette substance, on dissout le tout dans 150 centimètres cubes environ d'acétone chaud. Par refroidissement, on obtient un précipité à

peu près blanc et une solution acétonique fortement colorée en vert. On les sépare par filtration.

Pour achever la purification, on redissout le précipité dans 100 centimètres cubes environ d'alcool à 95 degrés bouillant, on abandonne cette solution, qui laisse déposer lentement un corps complètement blanc, à aspect floconneux dans le liquide. Après vingt-quatre heures de repos, on décante l'alcool.

Nous avons obtenu par ce procédé une poudre blanche, amorphe, fondant entre 235 et 237 degrés (point de fusion pris au bloc de Maquenne). Elle est insoluble dans l'eau froide, très peu soluble dans l'eau chaude.

Très soluble dans l'acétone et l'alcool à 95 degrés chauds ; bien moins soluble à froid. Soluble aussi dans le chloroforme et l'éther chauds.

L'acide acétique pur la dissout complètement à l'ébullition, mais par refroidissement il se fait un précipité floconneux, insoluble dans l'eau distillée aussi bien à chaud qu'à froid.

L'acide azotique la dissout complètement à chaud seulement.

L'acide chlorhydrique n'en dissout qu'une faible partie et à chaud seulement.

Avec l'acide sulfurique on obtient seulement une coloration rouge jaunâtre.

La soude concentrée n'a aucune action.

Les réactions des sels de plomb, faites sur ce corps, ont toutes été négatives, ce qui montre que l'acétate de plomb, employé au début de la préparation, n'a pas été entraîné par l'acétone.

Ce corps ne présente pas non plus les caractères des glucosides. Une petite quantité est traitée par de l'eau, acidulée de quelques gouttes d'HCl, pendant une demi-heure à l'ébullition, puis on alcalinise cette liqueur, avec quelques gouttes de solution de soude. On n'observe aucune réduction en chauffant ce mélange avec une petite quantité de liqueur de Fehling.

DEUXIÈME MÉTHODE

500 grammes de fleurs, grossièrement pulvérisées, sont lixiviées, dans un percolateur, avec une quantité suffisante d'alcool à 60 degrés pour arriver à un épuisement complet. La liqueur alcoolique est ensuite distillée, pour récupérer la plus grande partie de l'alcool mis en œuvre, puis concentrée à l'air libre au bain-marie, jusqu'à obtention d'un extrait mou.

Cet extrait, refroidi, est mélangé à une quantité suffisante de magnésie calcinée, pour obtenir une masse pulvérulente sèche, que l'on laisse en repos vingt-quatre heures.

On peut remarquer que, pendant cette opération, il se dégage une forte odeur ammoniacale, due à la mise en liberté de tous les produits aminés contenus dans les fleurs. Avec la poudre ainsi obtenue, on fait alors trois épuisements successifs d'une heure, au moyen de l'appareil à reflux, avec du chloroforme bouillant.

Les trois liqueurs chloroformiques filtrées sont réunies. On obtient ainsi un liquide coloré en vert très foncé. Ce liquide est distillé, pour recueillir la

plus grande partie du chloroforme et pour le concentrer. Le résidu est abandonné dans une capsule à l'air où l'évaporation complète du chloroforme restant s'effectue lentement. Quand l'évaporation est achevée, on a comme résidu, une masse homogène, de couleur vert foncé, présentant l'aspect d'un extrait mou. Dans une première opération, nous avons obtenu à l'intérieur de cette masse un assez grand nombre de petits cristaux allongés, présentant au microscope un aspect micacé. Ces cristaux sont solubles à froid, dans le chloroforme, la benzine et l'éther, et très peu dans l'acétone.

Nous avons fait, avec une plus grande quantité de fleurs, une nouvelle extraction, en suivant exactement la méthode que nous venons d'indiquer. Nous avons eu, comme résidu de l'évaporation du chloroforme, une masse verte, à consistance d'extrait, mais dans laquelle il n'y avait aucun principe cristallisé visible à l'œil nu.

Cette masse a été alors redissoute dans de l'alcool à 95 degrés au bain-marie. La solution qui, au début, est limpide, se trouble peu à peu et, au bout de vingt-quatre heures, elle tient en suspension un précipité floconneux peu abondant, que l'on sépare du liquide au moyen de la centrifugeuse. Ce corps desséché se présente sous l'aspect d'une poudre amorphe, qui nous a semblé identique au produit extrait par notre première méthode à l'acétone.

La solution alcoolique limpide, verte, est décolorée au noir animal, préalablement lavé à l'eau chlorhydrique. Par ce traitement, la coloration verte disparaît,

mais la liqueur obtenue est colorée en jaune. On concentre cette liqueur et on la laisse évaporer lentement à l'air. On obtient, comme résidu, une masse jaunâtre à aspect un peu cristallin sur sa surface et possédant une agréable odeur d'Aubépine.

Cette masse est redissoute successivement dans du chloroforme, de l'alcool à 95 degrés et de l'éther. Les solutions sont mises à évaporer lentement. Malgré cette série d'opérations, il ne nous a pas été possible de réobtenir le corps cristallin que nous cherchions à isoler.

Les résultats, que nous avons obtenus, nous permettent de conclure que les fleurs de *Crataegus* ne contiennent point de Cratégine. Les deux corps organiques que nous avons extraits, bien que nous n'ayons pas pu en faire une étude complète, nous semblent tout différents.

Le premier est, en effet, une poudre amorphe sans saveur et le second, un corps cristallisé très soluble dans l'éther à froid.

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE DES PRÉPARATIONS GALÉNIQUES DE FLEURS DE CRATAEGUS

Lorsque l'on étudie des préparations galéniques et, en particulier, des teintures alcooliques ou des extraits fluides, contenant en dissolution des alcaloïdes ou des glucosides connus, il est assez facile, par les méthodes générales de dosage et par les réactions spécifiques des principes actifs qu'elles renferment, d'identifier ces préparations et de constater qu'elles correspondent bien aux formules imposées. On peut ainsi être assuré qu'elles posséderont toujours des propriétés thérapeutiques identiques. Mais, lorsque l'on se trouve en présence de préparations ne possédant pas de formules bien établies, sans principes actifs nettement définis, la caractérisation devient très difficile. Toutes les falsifications ou même toutes les substitutions totales sont possibles, et l'on s'explique alors pourquoi ces médicaments ont des actions si incertaines et si variables.

Pour arriver à identifier de tels produits, il faut

avoir recours, en dehors des principaux caractères physiques, tels que couleur, odeur, saveur, qui souvent sont insuffisants, à la détermination d'un certain nombre de constantes et de réactions chimiques, qui effectuées sur des préparations types, constituent un ensemble de caractères d'identité, permettant de considérer comme suspectes toutes les préparations qui ne les possèdent pas.

Il ne faut cependant pas attacher une importance trop grande à chaque caractère pris en particulier, sauf en ce qui concerne les réactions spécifiques.

On conçoit en effet facilement que l'on puisse avoir quelques variantes, provenant non d'un mode de préparation défectueux, mais plutôt de l'état des matières premières utilisées.

La quantité d'extrait par exemple, fournie par une teinture alcoolique, peut être assez variable, suivant que l'on a employé, pour la préparer des produits plus ou moins secs ou plus ou moins anciens. Et il ne faut pas conclure qu'une préparation est mauvaise parce qu'elle ne donne pas des chiffres tout à fait identiques, à ceux obtenus avec des échantillons types.

L'ensemble des caractères et la constance des réactions permettent seuls de donner des appréciations exactes.

Dans cette étude des préparations galéniques de fleurs de *Crataegus*, nous avons d'abord, sur des échantillons types, préparés par nous avec des formules classiques bien déterminées et des matières premières parfaitement identifiées, faits un certain nombre de déterminations.

Les préparations de fleurs de *Prunus spinosa* constituant une des substitutions les plus fréquentes, nous avons établi les caractères d'un certain nombre d'entre elles.

Puis, faisant les mêmes déterminations sur une série d'échantillons commerciaux, nous avons pu nous rendre compte que, suivant leur origine, on trouvait des produits excessivement variés, à action thérapeutique discutable, d'où la nécessité pour le pharmacien de vérifier avec soin ces préparations, ou mieux de les exécuter lui-même.

Avant de donner les différents résultats auxquels nous sommes arrivé, nous allons indiquer le mode opératoire des différentes manipulations que nous avons effectuées.

CHAPITRE PREMIER

DESCRIPTION DES MÉTHODES D'ANALYSES UTILISÉES

Nous avons, en premier lieu, déterminé, pour chaque préparation, la densité par la méthode par pesée, ce qui constitue une opération très rapide et très simple. La quantité d'extrait sec dans l'air nous a été donnée par l'évaporation de 25 centimètres cubes de liqueur au bain-marie dans une capsule tarée et par la dessiccation du résidu à l'étuve à 100 degrés pendant deux heures. On pèse et on calcule pour 100 centimètres cubes.

Cet extrait est alors soumis à la calcination, jusqu'à obtention de cendres blanches dont on détermine le poids, que l'on rapporte à 100 centimètres cubes.

Pour évaluer l'acidité, 10 centimètres cubes de liqueur sont étendus à 100 centimètres cubes avec de l'eau distillée, on fait tomber dans ce milieu goutte à goutte une solution N/10 KOH, en présence de quelques gouttes de solution de phénolphtaléine, comme indicateur. Le titre acidimétrique obtenu exprime, en milligrammes, la quantité de KOH, nécessaire pour saturer l'acide de 10 centimètres cubes de la préparation primitive.

Le coefficient d'eau est la quantité minima d'eau distillée, exprimée en centimètres cubes, nécessaire pour produire, dans 10 centimètres cubes de liqueur un trouble persistant. Cette opération s'effectue très rapidement avec une burette de Mohr.

A la suite des constantes établies, comme nous venons de l'indiquer, nous avons donné quelques réactions que nous avons obtenues de deux façons.

D'abord en faisant agir quelques réactifs sur l'extrait mou provenant de l'évaporation des teintures ou des extraits fluides dans une capsule en porcelaine. Par ce procédé, les colorations se voient très bien sur un fond blanc ; on peut aussi, en frottant avec un agitateur sur les parois de la capsule, faciliter la production des réactions. Nous avons ensuite ajouté directement les réactifs aux liqueurs initiales, dans des tubes à essai.

CHAPITRE II

CARACTÈRES DE NOS PRÉPARATIONS TYPES A BASE DE FLEURS DE CRATAEGUS

Nous avons préparé un extrait fluide, un extrait mou aqueux, deux teintures et une alcoolature.

1° EXTRAIT FLUIDE

Cet extrait fluide a été préparé, suivant la formule de l'extrait fluide de Bourdaine, du *Codex*, avec de l'alcool à 60 degrés. Il correspond donc à son poids de fleurs sèches.

C'est un liquide brun foncé, donnant par agitation une mousse colorée en jaune à reflets violacés. Il a une consistance très légèrement visqueuse, une odeur *sui generis* agréable, une saveur franchement acide et même piquante. Ses principales constantes sont les suivantes :

Densité à + 15 degrés . . .	0,9635	
Extrait sec dans l'air. . .	18 gr. 68	pour 100 cc.
Cendres	2 gr. 08	— 100 —
Acidité exprimée en KOH .	71 mgr. 68	— 10 —
Coefficient d'eau à partir de .	0 cc. 4	— 10 —

RÉACTIONS. — a) Avec l'extrait mou obtenu par évaporation d'un petit volume de liqueur :

SO^4H^2	donne	une coloration	jaune foncée.
HCl	—	—	jaune clair.
NO^3H	—	—	jaune rougeâtre.
Fe^2Cl^6	—	—	verte très foncée.
NaOH	—	—	jaune foncée et on perçoit

une odeur de marée.

Action du réactif iodo-ioduré. — Une petite quantité d'extrait mou est délayée dans une capsule, dans 2 ou 3 centimètres cubes d'eau distillée; on laisse en contact dix minutes, on filtre. Une goutte du liquide ainsi obtenu est placée sur une lame porte-objet, on y ajoute une goutte de réactif iodo-ioduré (formule Denigès); on recouvre d'une lamelle et on examine au microscope. On aperçoit de très nombreux petits cristaux, rappelant dans leur forme d'ensemble, ceux obtenus avec l'infusé de fleurs, bien qu'ils soient un peu plus courts et un peu plus larges.

b) Réactions effectuées directement sur l'extrait fluide.

1° 1 centimètre cube d'extrait fluide est additionné de quelques gouttes de solution de NaOH concentrée, on porte à l'ébullition, on perçoit nettement une odeur ammoniacale rappelant l'odeur de marée. Un papier de tournesol rouge humide, présenté à l'extrémité du tube, bleuit.

2° En ajoutant à 1 centimètre cube d'extrait fluide 1 centimètre cube de lessive de soude, « on perçoit »,

immédiatement après agitation et sans action de la chaleur, une odeur franche de $(CH^3)_3N$ ».

3° 1 centimètre cube d'extrait fluide est additionné de son volume de solution d'acétate neutre de plomb, on obtient un abondant précipité jaune foncé légèrement verdâtre.

2° EXTRAIT MOU AQUEUX

Cet extrait a été préparé par simple évaporation au bain-marie d'une série de décoctions aqueuses de fleurs sèches. Le rendement est assez variable. En prenant une moyenne, on peut dire que 100 grammes de fleurs donnent 23 grammes environ d'extrait mou, à aspect brun noirâtre, à odeur un peu vireuse, à saveur légèrement acide et piquante.

Nous n'avons fait, pour cette préparation que les deux déterminations suivantes :

Cendres.	0 gr. 16	pour 1	gramme	extrait
Acidité en KOH .	16 mgr. 90	—	1	— — —

Nous avons dosé l'acidité en dissolvant 1 gramme extrait dans 25 centimètres cubes d'eau distillée.

RÉACTIONS. — Avec les acides et le Fe^2Cl^6 on obtient les mêmes colorations que pour l'extrait fluide.

NaOH donne une coloration jaune plus claire.

On perçoit toujours l'odeur de marée.

La réaction avec le réactif iodo-ioduré se passe dans les mêmes conditions que pour l'extrait fluide.

3° TEINTURE ALCOOLIQUE PRÉPARÉE PAR LIXIVIATION

Cette teinture a été préparée avec 100 grammes de fleurs sèches pour 500 grammes d'alcool à 60 degrés, en suivant les règles de la lixiviation indiquée par le *Codex*.

C'est un liquide marron clair, limpide quand il est récent, mais devenant trouble à la longue. Il possède une odeur *sui generis* agréable, une saveur piquante.

Ses principales constantes sont les suivantes :

Densité à + 15 degrés	0,917		
Extrait sec dans l'air	3 gr. 80	pour 100 cc.	
Cendres	0 gr. 21	— 100 —	
Acidité exprimée en KOH	29 mgr. 20	— 10 —	
Coefficient d'eau à partir de	1 cc. 5	— 10 —	

RÉACTIONS. — a) *Avec l'extrait mou provenant de l'évaporation d'un petit volume de liqueur.*

On obtient avec les acides, la soude et le perchlore de fer, les mêmes réactions que pour l'extrait fluide. Avec le réactif à l'iode, la réaction se passe dans les mêmes conditions.

b) La solution d'acétate de plomb ajoutée à 1 centimètre cube de teinture donne un précipité jaune un peu plus clair qu'avec l'extrait fluide.

La solution de soude donne toujours une odeur de marée.

4° TEINTURE ALCOOLIQUE PRÉPARÉE PAR MACÉRATION

Cette teinture a été préparée avec 100 grammes de

fleurs sèches pour 500 grammes d'alcool à 60 degrés. On a laissé macérer pendant dix jours en agitant fréquemment.

C'est un liquide ne pouvant se différencier, comme caractères extérieurs, de la teinture préparée par lixiviation que par sa coloration moins foncée. Ses principales constantes sont les suivantes :

Densité à + 15 degrés	0,921		
Extrait sec dans l'air	3 gr. 86	pour 100 cc.	
Cendres	0 gr. 22	—	100 —
Acidité exprimée en KOH . .	25 mgr. 20	—	10 —
Coefficient d'eau à partir de .	1 cc. 7	—	10 —

RÉACTIONS. — Toutes sont identiques à celles de la précédente teinture.

5° ALCOOLATURE DE FLEURS FRAICHES

Cette préparation a été faite avec parties égales de fleurs fraîches et d'alcool à 60 degrés par simple macération de dix jours. On exprime les fleurs à la presse et on filtre. C'est un liquide brun foncé, à odeur très agréable, à saveur franchement acide, répondant aux caractères suivants :

Densité à + 15 degrés	0,919		
Extrait sec dans l'air	4 gr. 20	pour 100 cc.	
Cendres	0 gr. 36	—	100 —
Acidité exprimée en KOH . .	19 mgr. 60	—	10 —
Coefficient d'eau à partir de .	0 cc. 9	—	10 —

RÉACTIONS. — Toutes sont identiques à celles indiquées pour les autres préparations, sauf la réaction à l'acétate de plomb. Ce réactif donne avec l'alcoolature un précipité coloré en marron foncé.

CHAPITRE III

CARACTÈRES DE QUELQUES PRÉPARATIONS DE FLEURS DE *PRUNUS SPINOSA*

Nous avons préparé avec les fleurs sèches du *Prunus Spinosa* un extrait fluide et deux teintures :

I^o EXTRAIT FLUIDE

Cette préparation a été faite en suivant la même formule que l'extrait fluide de *Crataegus*.

C'est un liquide brun foncé, donnant aussi par agitation une mousse jaune. Il a une consistance un peu visqueuse, une odeur rappelant un peu celle du miel et un peu aussi celle des préparations à base d'hydrastis. Sa saveur est d'abord piquante, puis franchement amère. Ses principales constantes sont les suivantes :

Densité à + 15 degrés	0,970		
Extrait sec dans l'air	19 gr. 50	pour 100 cc.	
Cendres	2 gr. 30	—	100 —
Acidité exprimée en KOH . .	78 mgr. 40	—	10 —
Coefficient d'eau à partir de .	0 cc. 5	—	10 —

RÉACTIONS. — a) Avec l'extrait mou provenant de l'évaporation d'un petit volume de liqueur :

Les acides donnent les mêmes colorations qu'avec l'extrait fluide de *Crataegus*. Mais la solution de NaOH donne une coloration marron. Fe^2Cl^6 donne une coloration presque noire.

La réaction à l'iode se passe, avec cet extrait, dans les conditions déjà décrites pour l'extrait de *Crataegus*.

b) *Réactions effectuées directement sur l'extrait fluide :*

1° 1 centimètre cube d'extrait fluide est additionné de quelques gouttes de solution de NaOH concentrée ; on porte à l'ébullition, on perçoit une odeur franchement ammoniacale, ne rappelant pas l'odeur de marée.

2° Un caractère très important à remarquer est le suivant :

En ajoutant à 1 centimètre cube d'extrait fluide 1 centimètre cube de lessive de soude, on ne perçoit pas à froid d'odeur de marée ou de $(\text{CH}^3)^3\text{N}$.

3° La solution d'acétate neutre de plomb, ajoutée à cet extrait, donne un abondant précipité jaune plus clair que celui obtenu avec l'extrait fluide de *Crataegus*.

2° TEINTURE ALCOOLIQUE PRÉPARÉE PAR LIXIVIATION

La préparation a été la même que pour la teinture correspondante de *Crataegus*.

C'est un liquide jaune rougeâtre, limpide, à odeur *sui generis* et à saveur piquante, puis amère.

Ses principales constantes sont :

Densité à + 15 degrés	0,912
Extrait sec dans l'air	3 gr. 60 pour 100 cc.
Cendres	0 gr. 51 — 100 —

Acidité exprimée en KOH. . 35 mgr. 84 — 10 cc.
Coefficient d'eau à partir de . 1 cc. 7 — 10 —

RÉACTIONS. — Toutes identiques à celles que l'on obtient avec l'extrait fluide.

3° TEINTURE ALCOOLIQUE PRÉPARÉE PAR MACÉRATION

La préparation a été la même que pour la teinture correspondante de *Crataegus*.

C'est un liquide semblable, par ses caractères extérieurs, à la teinture de *Prunus* préparée par lixiviation. Il n'en diffère que par ses constantes.

Densité à + 15 degrés , . . . 0,898
Extrait sec dans l'air . . . 4 gr. pour 100 cc.
Cendres 0 gr. 43 — 100 —
Acidité exprimée en KOH. . 33 mgr. 48 — 10 —
Coefficient d'eau à partir de . . 1 cc. 5 — 10 —

RÉACTIONS. — Toutes identiques à celles obtenues avec l'extrait fluide.

La comparaison des principaux caractères, des préparations de *Crataegus*, avec ceux des préparations de *Prunus*, nous montre, qu'en dehors des différences d'odeur et de saveur, qu'il est facile de constater et qui peuvent donner d'utiles indications, la seule réaction, qui permette de faire une distinction rapide, est basée sur la recherche de triméthylamine dans ces préparations. Cette recherche se fait d'ailleurs très simplement au moyen de la lessive de soude, même sans intervention de la chaleur. Avec des préparations

de *Crataegus*, la réaction doit être positive, puisque, comme nous l'avons déjà indiqué, la triméthylamine se retrouve en assez grande quantité dans ces fleurs, alors que celles de *Prunus* n'en contiennent point.

CHAPITRE IV

ÉTUDE DE QUELQUES PRÉPARATIONS COMMERCIALES

Le commerce de la droguerie pharmaceutique livre presque exclusivement, comme préparations de fleurs de *Crataegus*, des teintures alcooliques. Nous avons pu cependant trouver un extrait fluide, destiné à faire extemporanément le sirop d'Aubépine.

Nous avons classé, dans un ordre quelconque, nos différents échantillons et nous les avons étudiés sans indiquer leur origine.

Echantillon n° 1. — Livré sous le nom d'extrait fluide à poids égal de fleurs d'Aubépine, préparé avec de l'alcool à 23 degrés.

C'est un liquide brun rougeâtre, limpide, à odeur difficile à définir, rappelant très peu celle de l'Aubépine. Sa saveur est légèrement astringente.

Ses principales constantes sont :

Densité à + 15 degrés	1,025	
Extrait sec dans l'air	17 gr.	pour 100 cc.
Cendres	2 gr. 01	— 100 —
Coefficient d'eau à partir de . .	2 cc. 3	— 10 —

Le dosage de l'acidité n'a pu être effectué, cette pré-

paration donnant avec l'eau une liqueur de coloration rosée où le virage de la phtaléine est impossible à observer.

RÉACTIONS. — a) *Avec l'extrait mou obtenu par évaporation d'un petit volume de liqueur :*

SO^4H^2	donne une coloration	jaune rougeâtre
HCl	— —	jaune rougeâtre
NO^3H	— —	jaune rougeâtre
Fc^2Cl^6	— —	verte très foncée
NaOH	— —	jaune clair

Avec le réactif iodo-ioduré, la réaction se passe dans les mêmes conditions que pour notre extrait fluide de *Crataegus*.

b) *Réactions effectuées directement sur l'extrait fluide.* — 1° Avec la lessive de NaOH on obtient, à chaud comme à froid, un dégagement de triméthylamine; 2° la solution d'acétate neutre de plomb donne un abondant précipité jaune brique.

Tous ces caractères nous montrent que cet extrait fluide a bien été préparé avec des fleurs de *Crataegus*. Les quelques différences que nous avons remarquées dans l'odeur, la saveur et la couleur, avec notre préparation type, proviennent du faible titre de l'alcool employé (23°).

Echantillon n° 2. — Livré sous le nom de teinture de fleurs d'Aubépine au cinquième.

Cette préparation possède tous les caractères extérieurs de nos teintures types. Ses constantes sont les suivantes :

Densité à + 15 degrés	0,898	
Extrait sec dans l'air	3 gr.	pour 100 cc.
Cendres	0 gr. 23	— 100 —
Acidité exprimée en KOH	16 mgr. 68	— 10 —
Coefficient d'eau à partir de	1 cc. 3	— 10 —

RÉACTIONS. — Toutes sont identiques à celles obtenues avec nos teintures.

Cet échantillon constitue une bonne préparation, faite probablement par lixiviation.

Echantillon n° 3. — Livré sous le simple nom de teinture d'Aubépine. Proportion de fleurs et d'alcool non indiquée. Cette préparation possède tous les caractères extérieurs de nos teintures types. Ses principales constantes sont les suivantes :

Densité à + 15 degrés	0,903	
Extrait sec dans l'air	4 gr. 20	pour 100 cc.
Cendres	0 gr. 309	— 100 —
Acidité exprimée en KOH.	14 mgr.	— 10 —
Coefficient d'eau à partir de	1 cc. 4	— 10 —

RÉACTIONS. — Toutes sont identiques à celles obtenues avec nos teintures.

Cet échantillon constitue aussi une bonne préparation.

Echantillon n° 4. — Livré sous le nom de teinture d'Aubépine. Proportion de fleurs et d'alcool non indiquée. C'est un liquide jaune rougeâtre, limpide, à odeur de miel très nette, tout à fait semblable à celle de nos préparations de *Prunus spinosa*. Sa saveur est d'abord piquante, puis franchement amère.

Ses principales constantes sont les suivantes :

Densité à + 15 degrés . . .	0,899		
Extrait sec dans l'air . . .	3 gr. 10	pour	100 cc.
Cendres	0 gr. 37	—	100 —
Acidité exprimée en KOH. .	25 mgr. 76	—	10 —
Coefficient d'eau à partir de .	1 cc. 3	—	10 —

RÉACTIONS. — Toutes sont identiques à celles obtenues avec les préparations de *Prunus spinosa*.

L'ensemble de ces caractères nous montre que cet échantillon est une teinture de *Prunus spinosa*, préparée probablement par macération, qui constitue une substitution inacceptable à la teinture de *Crataegus*, dont elle porte le nom.

Echantillon n° 5. — Livré sous le nom de teinture d'Aubépine. Proportion de fleurs et d'alcool non indiquée.

Cette préparation possède tous les caractères extérieurs de nos teintures types de *Crataegus*. Nous avons pu remarquer au fond du flacon la présence d'un abondant dépôt, ce qui paraît indiquer que nous avons à faire à un produit déjà ancien.

Densité à + 15 degrés, . . .	0,901		
Extrait sec dans l'air . . .	3 gr. 90	pour	100 cc.
Cendres	0 gr. 30	—	100 —
Acidité exprimée en KOH . .	13 mgr. 44	—	10 —
Coefficient d'eau à partir de .	1 cc. 3	—	10 —

RÉACTIONS. — Toutes identiques à celles de nos préparations types de *Crataegus*.

Cet échantillon constitue une bonne préparation.

Echantillon n° 6. --- Livré sous le nom de teinture de *Crataegus*. Proportion de fleurs et d'alcool non indiquée. Cette teinture a été préparée devant nous, avec une quantité approximative d'un extrait concentré et de l'alcool à titre inconnu.

C'est un liquide rouge, légèrement jaunâtre, limpide quand on l'a laissé en repos et qui donne un abondant dépôt. Sa saveur est douce, puis légèrement astringente. Il a une odeur agréable de liqueur, ne rappelant nullement l'odeur d'Aubépine.

Ses principales constantes sont les suivantes :

Densité à + 15 degrés	0,928	
Extrait sec dans l'air	3 gr. 10	pour 100 cc.
Cendres	0 gr. 28	— 100 —
Acidité exprimée en KOH .	14 mgr. 56	— 10 —
Coefficient d'eau	Nul.	

Nous avons pu ajouter à 10 centimètres cubes de cette teinture jusqu'à 90 centimètres cubes d'eau distillée, sans obtenir de trouble.

RÉACTIONS. — a) *Avec l'extrait mou provenant de l'évaporation d'un petit volume de teinture :*

SO ⁴ H ²	donne une coloration brun jaunâtre
HCl	— — — jaune rougeâtre
NO ³ H	— — — jaune foncée
Fe ² Cl ⁶	— — — vert foncée
NaOH	— — — jaune clair

Avec le réactif iodo-ioduré la réaction se passe dans les conditions déjà indiquées.

b) *Réactions effectuées directement sur la teinture :*

1° 1 centimètre cube de teinture est additionné de quelques gouttes de lessive de NaOH, puis chauffée à l'ébullition. On ne perçoit ni odeur ammoniacale, ni odeur de marée ;

2° En ajoutant à 1 centimètre cube de teinture 1 centimètre cube de lessive de NaOH, on ne perçoit, après agitation à froid, aucune odeur rappelant la triméthylamine ;

3° La solution d'acétate neutre de plomb donne un très faible précipité rosé.

L'ensemble de ces caractères, malgré la réaction positive au réactif iodo-ioduré, nous montre que cet échantillon doit être considéré comme suspect et que dans sa préparation ne rentrent ni fleurs de *Crataegus*, ni fleurs de *Prunus*.

Echantillon n° 7. — Livré sous le nom de teinture d'Aubépine, a été préparé comme le précédent avec un extrait concentré et de l'alcool à titre inconnu. C'est un liquide jaune verdâtre, très louche, à saveur faiblement piquante, à odeur ne rappelant que faiblement celle de l'aubépine. Ses principales constantes sont les suivantes :

Densité à + 15 degrés	0,923
Extrait sec dans l'air	2 gr. 90 pour 100 cc.
Cendres	0 gr. 21 — 100 —
Acidité exprimée en KOH . . .	16 mgr. 24 — 10 —
Coefficient d'eau à partir de . .	1 cc. 6 — 10 —

Ce coefficient a été déterminé après filtration.

RÉACTIONS. — a) Avec l'extrait mou provenant de l'évaporation d'un petit volume de teinture ;

On obtient les mêmes réactions avec les acides, la soude, le perchlorure de fer et le réactif iodo-ioduré, que pour nos préparations de *Crataegus*.

b) *Réactions obtenues directement sur la teinture :*

1° La lessive de soude donne à chaud et à froid un dégagement de triméthylamine.

2° La solution d'acétate de plomb donne un précipité jaune, un peu rosé, plus clair que celui obtenu avec notre teinture de *Crataegus*.

L'ensemble de ces caractères nous montre que cet échantillon est bien constitué par une teinture de fleurs de *Crataegus*, mal préparée. L'extrait concentré, qui a servi à sa préparation, devait être probablement déjà ancien.

Les résultats obtenus avec ces divers produits commerciaux nous ont montré que, sur sept échantillons analysés, qui tous ont été livrés sous le nom de préparations de *Crataegus*, il y avait :

a) Quatre bonnes préparations, faites avec les fleurs de *Crataegus*, un extrait fluide et trois teintures : échantillons n° 1, n° 2, n° 3, n° 5 ;

b) Une teinture de *Crataegus* mal préparée : échantillon n° 7 ;

c) Une teinture de fleurs de *Prunus spinosa* : échantillon n° 4 ;

d) Une teinture faite avec un produit quelconque, mais dans la composition de laquelle ne rentrent pas les fleurs de *Crataegus*, ni les fleurs de *Prunus* : échantillon n° 6.

CHAPITRE V

DÉTERMINATIONS TOXICOLOGIQUES

Nous avons remarqué que, la plupart des auteurs qui avaient fait des essais thérapeutiques avec les préparations de fleurs de *Crataegus* et, en particulier avec la teinture alcoolique, considéraient ces médicaments comme des toni-cardiaques « non toxiques » et que cependant ces mêmes auteurs en utilisaient des doses relativement faibles. Le traitement, le plus en faveur aujourd'hui, consiste à administrer au malade de X à XV gouttes, trois fois par jour, de teinture, ce qui représente en poids à peine 1 gramme, et en volume un peu moins de 1 centimètre cube de cette préparation, absorbée en vingt-quatre heures. Il y avait là une anomalie, d'un côté on affirmait que le médicament était inoffensif et de l'autre on l'utilisait avec une prudence probablement exagérée.

A la suite de cette constatation, nous avons entrepris de faire des essais toxicologiques sur les animaux, afin de déterminer approximativement les doses dangereuses des préparations de *Crataegus*.

Nous avons utilisé, pour nos expériences, non pas la teinture alcoolique, mais notre extrait fluide, cor-

respondant à son poids de fleurs, qui constitue une préparation beaucoup plus active et, par suite, beaucoup plus toxique.

PREMIER ESSAI. — Un lapin pesant 3 kg. 820 a été soumis pendant huit jours à un régime alimentaire régulier. Le neuvième jour, nous lui avons fait une injection hypodermique de 1 demi-centimètre cube d'extrait fluide, ce qui correspond à 0 cc. 131 par kilogramme d'animal. Nous n'avons remarqué, pendant les jours qui ont suivi cette injection, aucun symptôme d'empoisonnement, ni aucun signe d'abattement. L'animal a continué à se mouvoir aussi facilement qu'auparavant. Il a absorbé la même quantité d'aliments. En un mot, l'effet toxique a été nul.

DEUXIÈME ESSAI. — Huit jours après cette première injection, nous lui en avons fait une seconde, avec 1 centimètre cube d'extrait fluide, ce qui correspond à 0 cc. 262 par kilogramme d'animal.

L'animal a survécu et n'a présenté aucun symptôme sérieux d'empoisonnement, mais seulement quelques signes d'abattement. Sa mort n'est survenue qu'une dizaine de jours après et nous n'avons pas pu l'attribuer, uniquement, à l'effet du médicament qu'il avait absorbé.

Ces expériences nous ont montré que l'on pouvait considérer, comme dose thérapeutique non dangereuse, une quantité d'extrait fluide correspondant à 1 demi-centimètre cube pour 4 kilogrammes d'animal.

En rapportant cette dose à un homme moyen du poids de 60 kilogrammes, on voit qu'il lui est possible d'absorber impunément 7 cc. 5 d'extrait fluide.

La dose double peut être considérée comme dose thérapeutique maxima.

En comparant les principales constantes de l'extrait fluide à celles des teintures préparées, soit par macération, soit par lixiviation, on peut se rendre compte facilement, que l'extrait fluide contient environ quatre fois plus de principes actifs que l'une ou l'autre de ces teintures. Ce qui nous conduit à admettre que l'on pourrait administrer 30 centimètres cubes de teinture de *Crataegus* par vingt-quatre heures à un malade, sans aucun inconvénient.

Nous en arrivons à conclure que si l'on obtient avec les préparations de fleurs de *Crataegus* de faibles actions toni-cardiaques, il faut attribuer cette insuffisance non pas tant, peut-être, au médicament lui-même, puisque des cliniciens comme Huchard l'ont prescrit, qu'aux doses, par trop minimes, que l'on utilise en thérapeutique.

CONCLUSIONS

L'étude des fleurs du *Crataegus oxyacantha* nous conduit aux conclusions suivantes :

I. — Bien que le *Crataegus oxyacantha* fut connu aux époques les plus lointaines, l'utilisation de ses fleurs en thérapeutique est assez récente.

II. — On doit considérer, comme deux espèces élémentaires distinctes, les *Crataegus monogyna* et *oxyacanthoides*, qui sont souvent réunis sous le nom de *Crataegus oxyacantha*.

III. — Le commerce de la droguerie pharmaceutique substitue très fréquemment aux fleurs de *Crataegus* les fleurs d'une autre Rosacée, le *Prunus spinosa*. Elles se distinguent par le réceptacle, le gynécée et l'inflorescence.

IV. — Au point de vue chimique, ces fleurs contiennent :

a) Un certain nombre d'éléments minéraux, parmi lesquels le manganèse ;

b) Un hydrate de carbone, dans la proportion de 4 gr. pour 100 environ, possédant tous les caractères du glucose ;

c) Des corps aminés, dans la proportion de 0 gr. 40 pour 100 environ, parmi lesquels domine la triméthylamine ;

d) Un corps, paraissant différent de la triméthylamine et de la choline, donnant avec l'iode un dérivé cristallin particulier et appartenant probablement au groupe des amines ;

e) Un composé organique amorphe, sans saveur, fondant vers 237 degrés, soluble dans la plupart des dissolvants organiques, ainsi que dans l'acide acétique bouillant, différent de la Cratégine et de l'Oxyacanthine, déjà retirés de l'écorce de *Crataegus* ;

f) Un composé organique cristallisé, soluble dans l'éther.

V. — Nous avons étudié avec soin une réaction microchimique, obtenue par action de l'iode sur l'infusé de *Crataegus*, avec formation de cristaux bien définis.

VI. — Les préparations galéniques de fleurs de *Crataegus* sont très souvent falsifiées dans le commerce, soit avec des préparations de fleurs de *Prunus*, soit avec des produits quelconques. Pour les identifier, il faut avoir recours, en dehors de la détermination d'un certain nombre de caractères physiques et chimiques, à la réaction de recherche de la triméthylamine,

VII. — Les doses thérapeutiques, utilisées actuellement dans le traitement des affections cardiaques (X à XV gouttes de teinture alcoolique, trois fois par jour), nous paraissent trop faibles. Nous avons pu établir que des doses, trente fois plus fortes, étaient tout à fait inoffensives.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
B. MOREAU

Vu :

LE DOYEN,
L. HUGOUNENQ

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 13 avril 1916.

POUR LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

C. CHABOT

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	7
HISTORIQUE	13
PREMIÈRE PARTIE. — <i>Le Crataegus oxyacantha au point de vue botanique et matière médicale</i>	
1° Etude botanique	20
2° Principaux caractères du <i>Prunus spinosa</i>	23
3° Matière médicale	24
DEUXIÈME PARTIE. — <i>Composition chimique des fleurs de Crataegus</i>	
CHAPITRE PREMIER. — Recherche des éléments minéraux.	28
CHAPITRE II. — Recherche des substances réductrices . .	31
1° Dosage des substances réductrices	31
2° Déterminations de la nature des substances réductrices.	34
a) Réactions de colorations.	35
b) Examen au polarimètre	36
3° Isolement de l'hydrate de carbone à l'état d'osazone	37
CHAPITRE III. — Recherche de la triméthylamine . . .	40
1° Etude de la triméthylamine	41
2° Réaction de la triméthylamine avec l'iode . . .	42
3° Recherche et dosage de la triméthylamine dans les fleurs de <i>Crataegus</i>	44
a) Caractérisation de la triméthylamine	45
b) Dosage de la triméthylamine	46
CHAPITRE IV. — Action du réactif iodo-ioduré sur les préparations à base de <i>Crataegus</i>	48
1° Description de la réaction	49

2° Etude comparative de la réaction microchimique de l'iode avec l'infusé de <i>Crataegus</i> et avec la triméthylamine	52
3° Obtention de la même réaction microchimique avec des infusés autres que ceux de <i>Crataegus</i>	54
4° Réaction microchimique de l'iode avec la choline	54
5° Technique de l'obtention du dérivé iodé fourni par les fleurs de <i>Crataegus</i>	56
6° Interprétation des résultats	58
CHAPITRE V. — Essais d'extraction de substances chimiques organiques contenues dans les fleurs de <i>Crataegus</i>	
1° Première méthode.	60
2° Deuxième méthode	63
TROISIÈME PARTIE. — <i>Etude des préparations galéniques de fleurs de Crataegus</i>	
CHAPITRE PREMIER. — Description des méthodes d'analyses utilisées.	67
CHAPITRE II. — Caractères de nos préparations types	70
CHAPITRE III. — Caractères de quelques préparations de fleurs de <i>Prunus spinosa</i>	72
CHAPITRE IV. — Etude de quelques préparations commerciales.	77
CHAPITRE V. — Déterminations toxicologiques	81
CONCLUSIONS	88
	91

